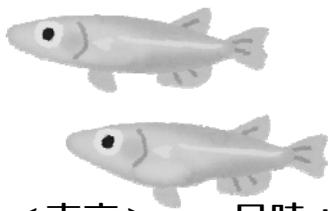


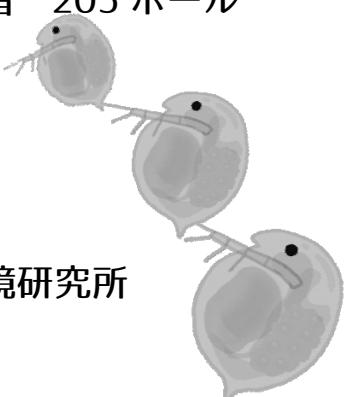
# 生態影響に関する化学物質審査規制 ／試験法セミナー（平成 29 年度）



<東京>      日時：平成 30 年 3 月 1 日（木） 13:30～17:00  
                場所：イイノホール&カンファレンスセンター Room A

<大阪>      日時：平成 30 年 3 月 6 日（火） 13:30～17:00  
                場所：新梅田研修センター 本館 2 階 205 ホール

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	15
○ OECD テストガイドラインの動向	39
○ 生態毒性試験実施にあたっての留意点	61
○ 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	69



## 【プログラム】

(敬称略)

時間	プログラム
13:00-13:30	受付
13:30-13:35	開会挨拶（環境省）
【第1部】 化学物質審査規制に関する動向	
13:35-14:25	化審法の施行状況について 環境省大臣官房環境保健部環境保健企画管理課 化学物質審査室
14:25-15:10	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
15:10-15:25	休憩
【第2部】 生態毒性試験等に関する事項	
15:25-15:55	OECD テストガイドラインの動向について 鏑迫典久 国立大学法人愛媛大学大学院 農学研究科 教授
15:55-16:25	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・健康研究センター
【第3部】 その他の事項	
16:25-16:55	「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」について 鏑迫典久 国立大学法人愛媛大学大学院 農学研究科 教授
16:55-17:00	閉会挨拶（国立環境研究所）

\*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30年3月1日(東京)／3月6日(大阪)  
生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー

## 化審法の施行状況について

2018年3月1日(木)／6日(火)  
環境省大臣官房環境保健部  
環境保健企画管理課 化学物質審査室

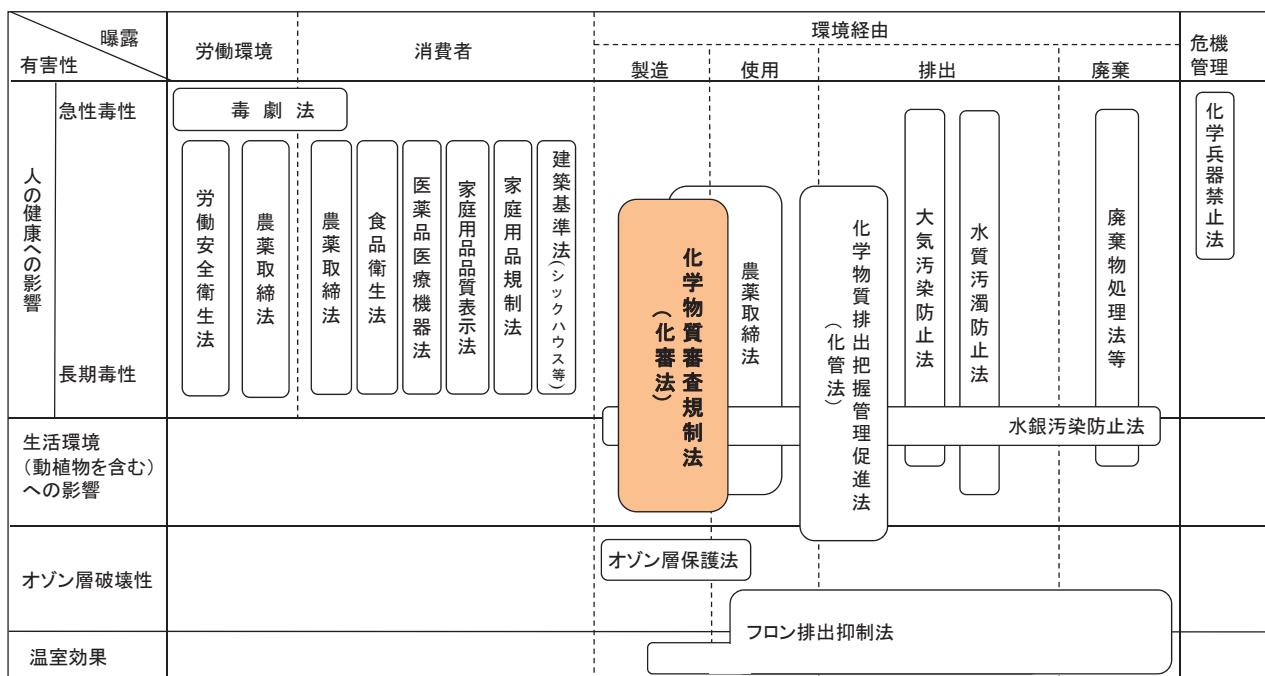
### <目次>

- ① 化学物質審査規制法(化審法)の概要
- ② 化審法の施行状況
- ③ 化審法の改正
- ④ POPs条約への対応

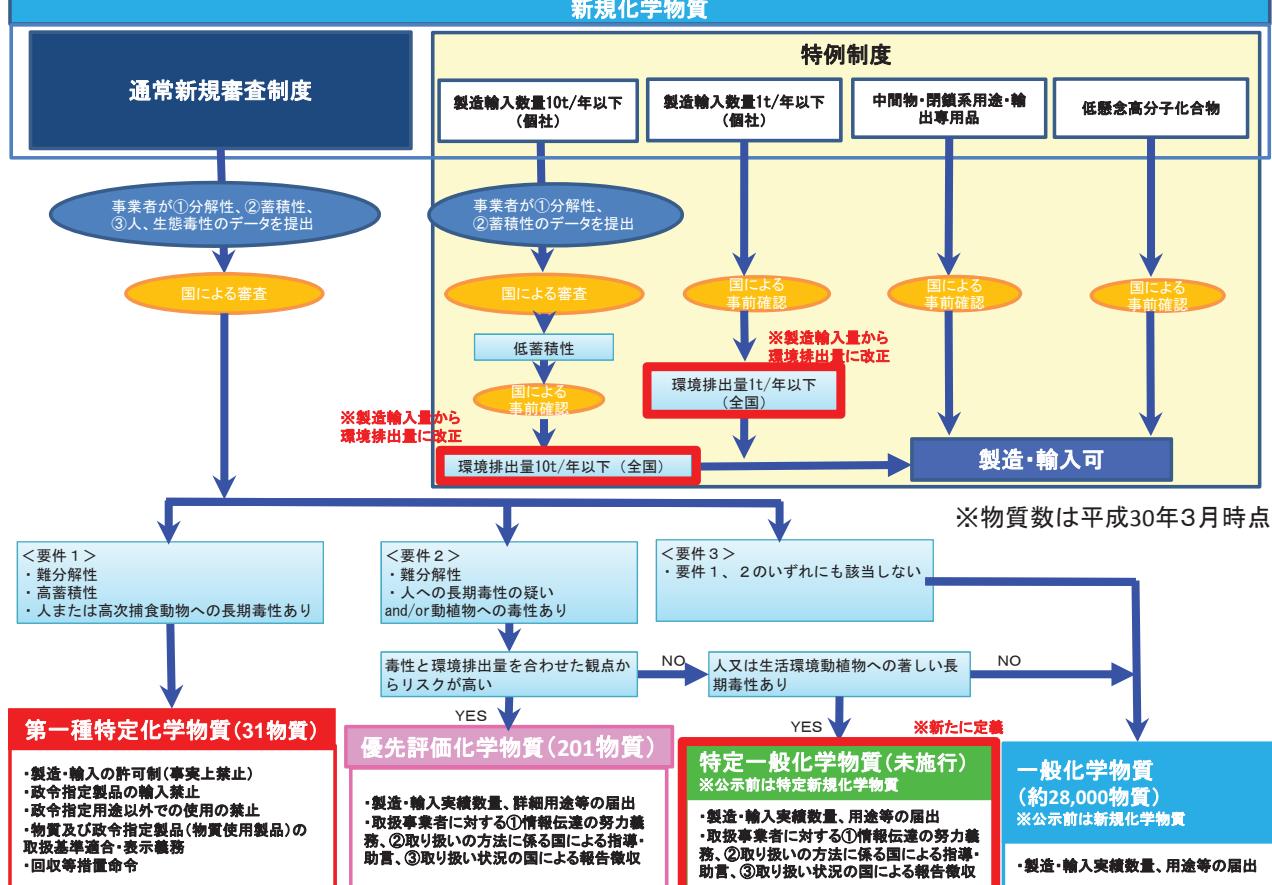
# ① 化学物質審査規制法(化審法)の概要

## 我が国の化学物質規制における化審法の位置づけ

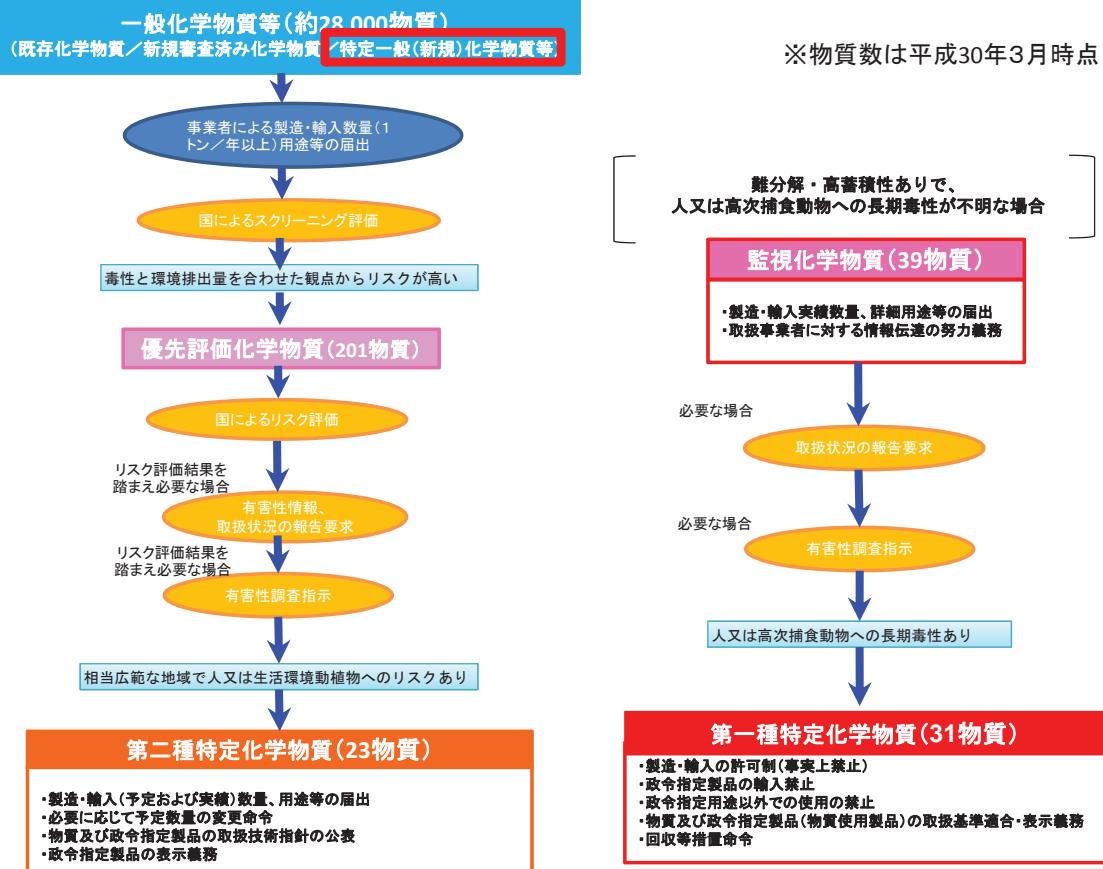
- 我が国における化学物質規制では、暴露経路やライフサイクルの段階に応じて様々な法律により管理が行われている。
- 化審法は、環境を経由した人への長期毒性や生活環境・生態系への影響への評価を対象としている。



## 化審法の新規化学物質の事前審査制度の概要



## 一般化学物質等のスクリーニング評価・リスク評価



## ② 化審法の施行状況

### 化審法におけるWSSD2020年目標に向けた検討状況

- 平成28年9月の化学物質審査小委員会において、化審法におけるWSSD2020年目標の具体化に向けて、具体的なイメージと方策をとりまとめた。

### 化審法における2020年目標の具体化について ～化審法におけるリスク管理が2020年までに達成すべき具体的なイメージ、目標とロードマップ～

- 「化審法に基づく優先評価化学物質のリスク評価の基本的な考え方」（平成24年）での言及

2020年目標の達成に向けて、国際的な動向を踏まえながら、**2020年までに人又は生活環境動植物への著しいリスクがあると認められる優先評価化学物質を特定するためのリスク評価を行い、著しいリスクがあると判明したものを第二種特定化学物質に指定**した上で、化審法に基づき必要な規制措置を講じることとする。  
また、2020年以降も、我が国が国際的な化学物質管理をけん引するため、その時点までに著しいリスクがあると判明しなかった優先評価化学物質について、引き続き必要に応じてリスク評価を進め、必要性が認められれば早急に第二種特定化学物質に追加指定する。

#### 具体的なイメージ

##### 2020年までに

##### 科学的な信頼性のある有害性データが得られている物質について

- スクリーニング評価をひととおり終え
- 人の健康又は生活環境動植物への長期毒性を有し、かつ相当広範な地域でリスクが懸念される状況であると判明したものを第二種特定化学物質に指定する

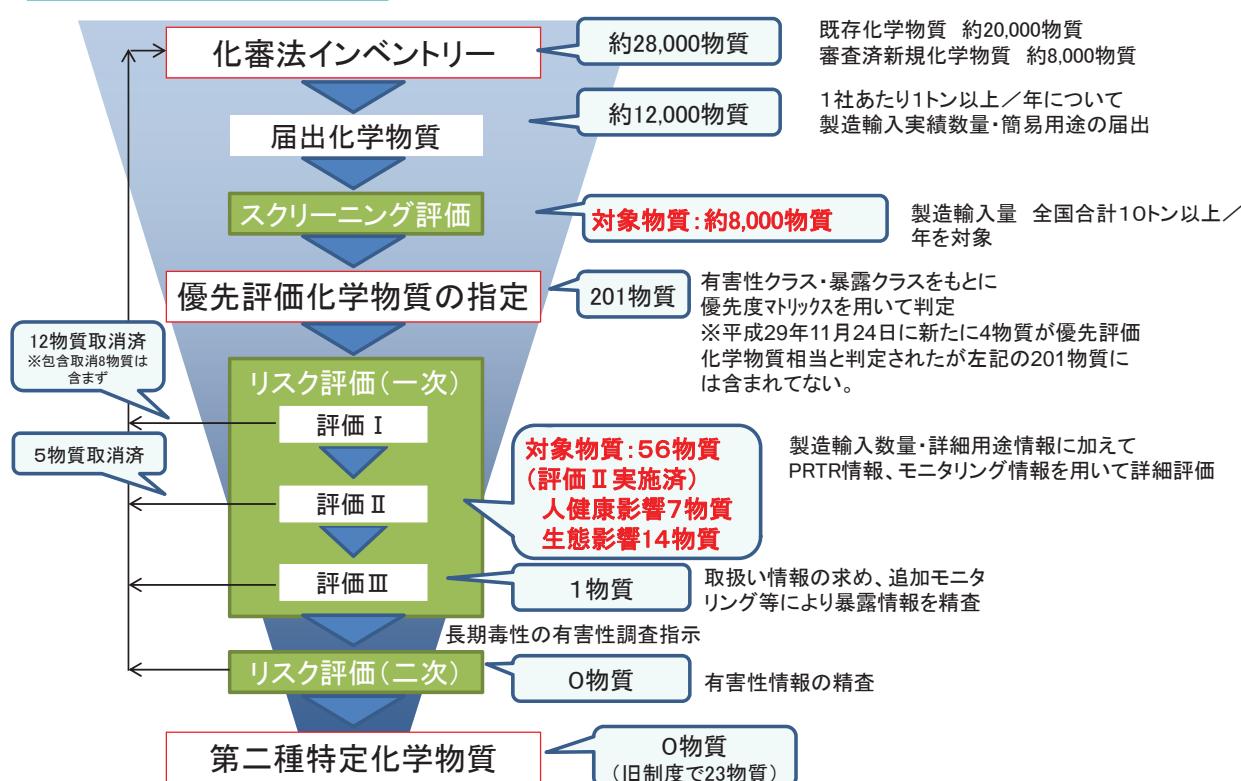
##### 評価を行うためのデータが得られなかった物質について

- 評価を行える目処が立っている

## 化審法のスクリーニング評価・リスク評価

## 段階的なリスク評価

※平成30年3月時点



## 化審法のスクリーニング評価結果（人健康）

人健康に係る有害性が付与された一般化学物質数 <sup>※1※4</sup>							
有害性クラス	暴露クラス <sup>※2</sup>	1	2	3	4	外	合計
		設定なし <sup>※3</sup>	0.005mg/kg/day以下	0.005mg/kg/day超 0.05mg/kg/day以下	0.05mg/kg/day超 0.5mg/kg/day以下	0.5mg/kg/day超	
1	10,000t超						5
2	10,000t以下 1,000t超			1		4	10
3	1,000t以下 100t超		2	14		34	26
4	100t以下 10t超	21	10		44		35
5	10t以下 1t超	2	1		3		6
外	1t以下	1			1		2
合計		0	26	26	86	76	214

→3物質を優先評価化学物質に指定（生態の観点で指定される物質とは別の物質）

※1 CAS、旧二監ベースの物質数、暴露クラスは分解性を考慮したものである。

※2 暴露クラスは平成27年度の製造輸入数量及び出荷数量に基づき算出した。

※3 発がん性、変異原性があるとされている物質である。

※4 本表には未公示新規化学物質9物質は含まれていない。

## 化審法のスクリーニング評価結果（生態）

			生態に係る有害性が付与された一般化学物質数※1					合計
有害性クラス		1	2	3	4	外		
		PNEC						
暴露クラス※3		0.001mg/L以下 0.01mg/L以下	0.001mg/L超 0.01mg/L以下	0.01mg/L超 0.1mg/L以下	0.1mg/L超 1mg/L以下	1mg/L超		
1	環境排出量	10,000t超					1	1
2		10,000t以下 1,000t超				2	3	5
3		1,000t以下 100t超		1	6	6	10	23
4		100t以下 10t超	1※2	31	29	21	23	105
5		10t以下 1t超	15	11	25	10	22	83
外		1t以下	15	15	22	11	12	75
合計		31	58	82	50	71	292	

→1物質を優先評価化学物質に指定(人健康の観点で指定される物質とは別の物質)

※1 CAS、旧三監ベースの物質数、暴露クラスは分解性を考慮したものである。

※2 優先度高となる物質は2物質あったが、有害性クラス1、暴露クラス4の1物質については蓄積性が未判定のため、優先指定は保留されている。

※3 暴露クラスは平成27年度の製造輸入数量及び出荷数量に基づき算出した。

## 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、平成28年度は8物質、平成29年度は6月に1物質、11月に1物質、1月に2物質を実施し、これまでに計22物質（人健康影響8物質、生態影響15物質※）を実施済み。
- これまでの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5物質。
- 今後、平成29年度に8物質、平成30年度に10物質を、リスク評価Ⅱを実施。

※生態影響の観点からリスク評価の進捗状況の報告を行った過酸化水素(H28.6.17)は除く

評価書審議日	物質名	評価の観点	評価結果(概要)	今後の対応
H29.3.24	キシレン	生態	・評価Ⅱの判断の根拠に足る暴露評価結果が得られていない。 ・検出下限値を下げた上でモニタリングを実施する。	評価Ⅱを継続
	亜鉛ピリチオン	生態	・評価Ⅱの判断の根拠に足る暴露評価結果が得られていない。 ・今後、銅ピリチオンとの関係を整理した上でリスク評価やモニタリングの方法について検討する。	評価Ⅱを継続
H29.6.25	1,3,5-トリクロロ-1,3,5-トリアジナン-2,4,6-トリオン	生態	・評価Ⅱの判断の根拠に足る暴露評価結果が得られていない。 ・今後、イソシアヌル酸の環境モニタリングによる実測データを収集することとする。	評価Ⅱを継続
H29.11.24	デカン-1-オール	生態	・評価Ⅱの判断の根拠に足る暴露評価結果が得られていない。 ・今後、デカン-1-オールの環境モニタリングによる実測データを収集することとする。	評価Ⅱを継続
H30.1.19	N-メチルカルバミン酸2-sec-ブチルフェニル(フェノブカルブ)	生態	・評価Ⅱの判断の根拠に足る暴露評価結果が得られていない。 ・今後、化審法適用用途の寄与分を把握することが可能な環境モニタリング地点を選定したうえで追加モニタリングを実施する。	評価Ⅱを継続
	N,N-ジメチルホルムアミド	人健康	・排出源ごとの暴露シナリオにもとづく予測環境濃度が有害性評価値を超えた地点が2地点確認された。 ・今後、PRTR情報による排出量上位事業者に対してリスク評価の結果を通知して自主的な取組を促し、排出状況の改善を確認した上で優先評価化学物質の指定の取消しを行う。	評価Ⅱを継続

## 有害性情報の報告について（化審法第41条第1項及び第2項）

- **化審法第41条第1項及び第2項**において、化学物質の製造・輸入事業者が、製造・輸入した化学物質に関して、化審法の審査項目に係る試験や調査を通じて難分解性、高蓄積性、人や動植物に対する毒性などの一定の有害性を示す情報を得たときには、国へ報告することが義務づけられている。

## &lt;報告すべき知見(例)&gt;

1. 藻類成長阻害試験
  - 半数影響濃度が10mg/l以下であるもの
  - 無影響濃度が1mg/l以下であるもの
  - その他毒性学的に重要な影響がみられたもの
2. ミジンコ急性遊泳阻害試験
  - 半数影響濃度が10mg/l以下であるもの
  - その他毒性学的に重要な影響がみられたもの
3. 魚類急性毒性試験
  - 半数致死濃度が10mg/l以下であるもの
  - その他毒性学的に重要な影響がみられたもの

	平成25～29年累積報告件数
分解性	478件
蓄積性	96件
物化性状	20件
人健康毒性	337件
生態毒性	205件

## リスク評価(一次)評価Ⅱに用いる有害性情報の提供のお願い

- 環境省では、リスク評価(一次)評価Ⅱにおいて、より多くの有害性情報の活用を可能とすることにより、生態影響に係る有害性評価の不確実性の低減をはかることとしている。
- 収集された生態影響に関する有害性情報については、専門家により、予測無影響濃度(PNEC)の根拠として使用可能なものか否かを技術ガイダンスに従って信頼性評価を行い、信頼性のあるものと認められるものは、PNECの算出において活用。
- 事業者の皆様におかれましては、生態影響に係る有害性情報の提供に御協力いただきますよう、よろしくお願ひしたい。

## 環状シロキサンの審査

- 環状シロキサンのうち、高濃縮の疑いのある、オクタメチルシクロテトラシロキサン(D4)、デカメチルシクロペンタシロキサン(D5)及びドデカメチルシクロヘキサシロキサン(D6)について、平成29年12月11日の平成29年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会、化学物質審議会第173回審査部会、第180回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会において審査を行った。

物質名	分解性	蓄積性	人健康影響	生態影響
オクタメチルシクロテトラシロキサン(D4)	難分解性	高濃縮性	第一種特定化学物質相当でない	十分なデータがないため判定できない
デカメチルシクロペンタシロキサン(D5)	難分解性	高濃縮性	第一種特定化学物質相当でない	第一種特定化学物質相当でない
ドデカメチルシクロヘキサシロキサン(D6)	難分解性	高濃縮性	十分なデータがないため判定できない	十分なデータがないため判定できない

→オクタメチルシクロテトラシロキサン(D4)及びドデカメチルシクロヘキサシロキサン(D6)を監視化学物質に指定

### ③ 化審法の改正

# 新規化学物質の審査制度（現行制度）

## （1）通常新規審査制度

- 新規の化学物質を製造又は輸入しようとする者は、国に事前に届出をする。
- 国はその届け出られた新規化学物質の性状（分解性、蓄積性、人健康・生態への毒性を有するものであるか否か）を審査し、その結果に応じた規制を行う。

化審法の通常新規審査制度における試験項目

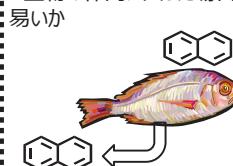
### ①分解性に関する情報

自然環境中で分解され易いか



### ②蓄積性に関する情報

生物の体内に入った場合に蓄積し易いか



### ③人健康への影響

人に対する毒性があるか



### ④生態への影響

生物に対する毒性があるか



## （2）審査特例制度

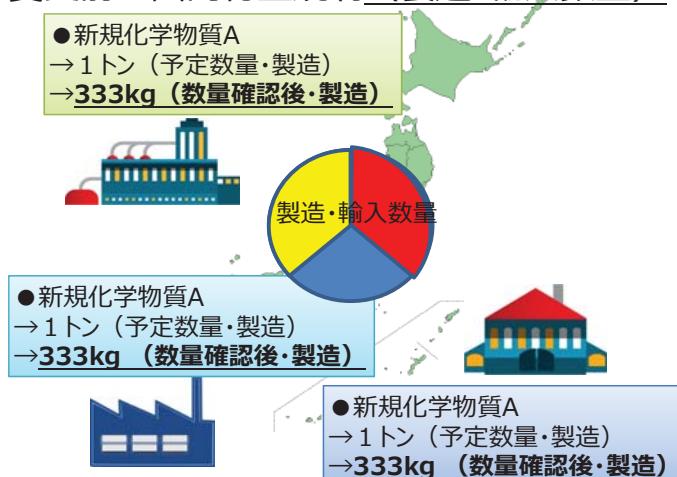
- 製造・輸入数量が一定以下の新規化学物質については、特例として、上記審査の一部又は全部が免除され、数量の確認等を経て、製造輸入できる。
- 同様の審査特例制度は欧米にも存在するが、我が国には独自の国内総量規制が存在するため国による確認数量の調整が発生することがある。

	審査を要する有害性項目	個社上限	国内総量上限
少量新規制度	なし	1トン (製造・輸入量)	1トン (製造・輸入量)
低生産量新規制度	分解性・蓄積性 (毒性は不要)	10トン (製造・輸入量)	10トン (製造・輸入量)

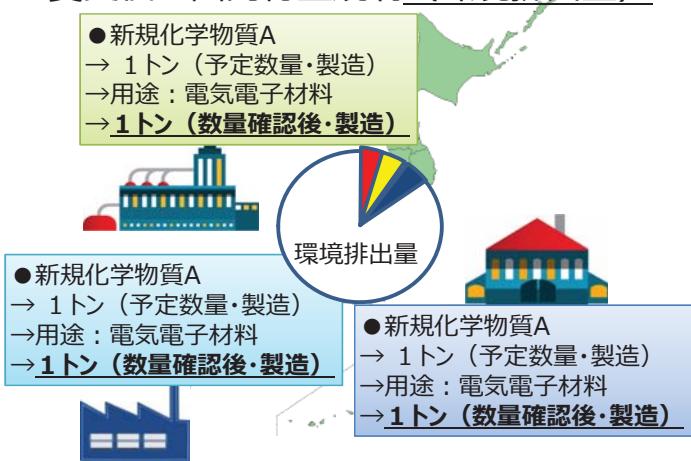
## 審査特例制度の見直し

- 用途別の「排出係数」を活用し、安全性の確保を前提に、より合理的な規制体系に見直す。
- 具体的には、審査特例制度の国内総量規制について、製造・輸入数量から、環境排出量（製造・輸入数量に用途別の排出係数を乗じた数量）に変更する。

### 変更前：国内総量規制（製造・輸入数量）



### 変更後：国内総量規制（環境排出量）



・電気電子材料の排出係数0.0012を用いると、製造量1トンで環境排出量は1.2キロになり、3社の合計排出量は3.6キロになるため、数量調整の必要はない。

<改正法施行（平成31年1月1日）以降の変更点>

- 用途確認を行うための証明書類（検討中）の提出が追加で必要となる。
- 用途を考慮した排出係数（検討中）を活用することで、数量調整が減少。

## 毒性が強い化学物質管理の見直しの必要性

- 近年、新規化学物質の審査において、人の健康や動植物の生息等に与える毒性が強いため、環境中に排出される場合にはリスクが顕在化する可能性のあるものの、環境への排出量が非常に小さい化学物質が散見されている。

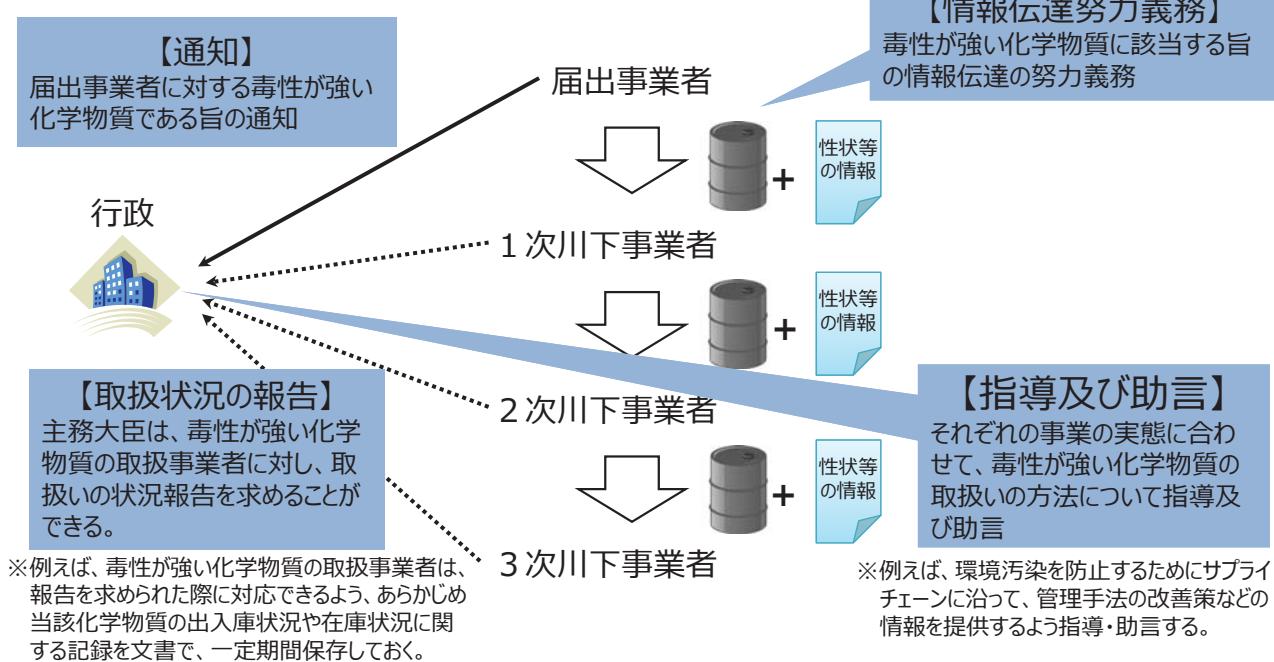
- しかし、このような化学物質であっても、環境への排出量が小さければ、一定の規制措置が課される優先評価化学物質には相当せず、一般化学物質として製造・輸入数量の届出義務が課されているにすぎず、現行の化審法では十分に措置することができない。

- そこで、このような毒性が強い化学物質について、不用意に排出されないよう事業者に適切な取扱いを促す措置を講ずる必要がある。

## 毒性が強い化学物質管理の見直し

毒性が強い化学物質を取り扱う事業者に注意を促すため、事業者による情報伝達の努力義務、事業者に対する国による指導及び助言等の権限を創設する。

<イメージ図>



# 特定新規化学物質の判定基準（案）

通常の新規化学物質審査時に届け出られた試験データから判定。

## 人健康影響に関する特定新規化学物質の判定基準（案）

判定基準	
一般毒性又は生殖発生毒性	有害性評価値 0.0005mg/kg/day 以下
変異原性	細菌を用いる復帰突然変異試験及び乳類培養細胞を用いる染色体異常試験又はマウスリンフォーマTK試験について、片方が強い陽性であり、もう片方が陽性以上（陽性又は強い陽性）

## 生態影響に関する特定新規化学物質の判定基準（案）

PNEC導出に用いる試験結果	判定基準
3種の慢性毒性試験結果がある場合	$3 \times 10^{-4}$ mg/L 以下
2種の慢性毒性試験結果がある場合	$3 \times 10^{-5}$ mg/L 以下
1種の慢性毒性試験結果がある場合	$3 \times 10^{-5}$ mg/L 以下

## 政省令等の改正について

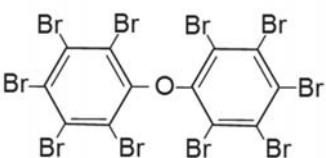
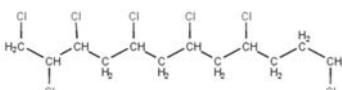
- 昨年の化審法改正や運用改善等に伴い、以下の政省令等が改正される予定。

改正政省令等名称	施行予定日
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	平成30年4月1日（一部、平成30年10月1日又は平成31年1月1日）
有害性情報の報告に関する省令の一部を改正する省令	平成30年4月1日
新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び監視化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める省令の一部を改正する省令	平成30年4月1日
新規化学物質のうち、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植物の生息若しくは生育に係る被害を生ずるおそれがないものに関する基準	平成30年4月1日
新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び監視化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める省令第二条及び第四条第四号の規定により厚生労働大臣、経済産業大臣及び環境大臣が別に定める試験	平成30年4月1日
新規化学物質等に係る試験の方法について	平成30年4月1日
「既に得られているその組成、性状等に関する知見」としての取扱いについて	平成30年4月1日
化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の運用について	平成30年4月1日

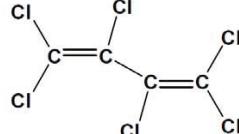
## ④ POPs条約への対応

## POPs条約COP8で規制対象に追加された物質

### ○附属書Aへの追加

物質名	主な用途	決定された主な規制内容
デカブロモジフェニルエーテル (DecaBDE)	難燃剤 	・製造・使用等の禁止 (以下の用途を除外する規定あり)※1 —自動車用部品(動力伝達系、燃料系等) —2022年12月より前に型式承認を受けた航空機用交換部品 —難燃性を有する繊維製品 —家電製品に用いられるプラスチックケース及び部品の添加剤 —断熱性建材用ポリウレタンフォーム
短鎖塩素化パラフィン(SCCP)(炭素数が10から13の直鎖であって、塩素化率が48重量%を超えるもの)	金属加工油、難燃剤  (炭素数12、塩素化率60%の例)	・製造・使用等の禁止 (以下の用途を除外する規定あり)※1 —動力伝達用ベルト添加剤(天然・合成ゴム産業) —ゴム製コンベアベルト用交換部品(鉱業及び林業用) —皮革用加脂剤 —潤滑油添加剤(特に自動車、発電機等の用途) 等

### ○附属書Cへの追加

物質名	主な用途	決定された主な規制内容
ヘキサクロロブタジエン(HCBD)※2	溶媒 	・非意図的生成による放出の削減

※1 個別の適用除外の規定については、その効力が発効した日から5年を経過した時点で、その適用除外の効力が失われる。

※2 化審法では平成16年4月1日に第一種特定化学物質に指定済。

## 化審法第一種特定化学物質

### ○第一種特定化学物質

- 難分解性、高蓄積性、人又は高次捕食動物への長期毒性がある物質

- 規制措置:

- 製造・輸入の許可及び使用の制限
- 第一種特定化学物質が使用されている製品の輸入制限
- 例外的に許容される用途での使用(エッセンシャルユース)
- 第一種特定化学物質の指定等に伴う回収等措置命令

- 対象物質: 31物質群

ポリ塩化ビフェニル、ポリ塩化ナフタレン(塩素数2以上のもの)、ヘキサクロロベンゼン、アルドリン、ディルドリン、エンドリン、DDT、クロルデン類、ビス(トリブチルスズ)=オキシド、N・N-ジトリル-パラ-フェニレンジアミン、トリ-ターシャリーブチルフェノール、トキサフエン、マイレックス、ケルセン又はジコホル、ヘキサクロロブタジエン、ジ-ターシャリーブチルフェノール、PFOS又はその塩、PFOSF、ペンタクロロベンゼン、 $\alpha$ -ヘキサクロロシクロヘキサン、 $\beta$ -ヘキサクロロシクロヘキサン、 $\gamma$ -ヘキサクロロシクロヘキサン、クロルデコン、ヘキサブロモビフェニル、テトラブロモジフェニルエーテル、ペンタ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、エンドスルファン、ヘキサブロモシクロドデカン、ペンタクロロフェノール

## DecaBDE及びSCCPに対する化審法上の所要の措置

### 製造・輸入については原則禁止

物質名	左記物質が使用されている場合に輸入することができない製品	例外的に許容される用途での使用(エッセンシャルユース)	回収等措置命令
—. —' —オキシビス(ニ・三・四・五・六—ペンタブロモベンゼン)(別名デカブロモジフェニルエーテル。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 防炎性能を与えるための処理をした生地</li> <li>・ 生地、樹脂又はゴムに防炎性能を与えるための調整添加剤</li> <li>・ 接着剤及びシーリング用の充填料</li> <li>・ 防炎性能を与えるための処理をした床敷物</li> <li>・ 防炎性能を与えるための処理をしたカーテン</li> <li>・ 防炎性能を与えるための処理をした旗及びのぼり</li> </ul>	全ての用途における使用の禁止	将来の環境リスクを推計、評価した結果、現時点で得られている情報からは、製品の回収等の追加措置を講ずる必要性は認められない。
ポリ塩化直鎖パラフイン(炭素数が十から十三までのものであつて、塩素の含有量が全重量の四十八パーセントを超えるものに限る。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 潤滑油、切削油及び作動油</li> <li>・ 生地に防炎性能を与えるための調整添加剤</li> <li>・ 樹脂用又はゴム用の可塑剤</li> <li>・ 塗料(防水性かつ難燃性のものに限る。)</li> <li>・ 接着剤及びシーリング用の充填料</li> <li>・ 皮革用の加脂剤</li> </ul>	全ての用途における使用の禁止	将来の環境リスクを推計、評価した結果、現時点で得られている情報からは、製品の回収等の追加措置を講ずる必要性は認められない。

## POPs条約に係る今後の見込み

PFOAとその塩及びPFOA関連物質については、平成30年9月開催予定のPOPRC14において議論され、最速で平成31年開催予定のCOP9において廃絶対象物質に追加される可能性がある。

物質名	主な用途	平成29年10月のPOPRC13における決定事項
ペルフルオロオクタン酸(PFOA)とその塩及びPFOA関連物質	フッ素ポリマー加工助剤、界面活性剤等	リスク管理に関する評価及びPOPs条約上の位置付け(製造・使用等の「廃絶」又は「制限」、並びに「意図的でない生成」)について検討し、特定の用途についての適用除外項目、POPs条約上の位置付け及びPFOA関連物質の対象範囲について、今後更なる情報を収集し、次回会合(POPRC14)まで議論を重ねることとなった。特に、PFOA関連物質については、日本から、規制措置を行う上で対象物質を特定すべきであるとの意見を述べ、今後更なる情報収集を行うこととなった。
ペルフルオロヘキサンスルホン酸(PFHxS)とその塩及びPFHxS関連物質	フッ素ポリマー加工助剤、界面活性剤等	ノルウェーから提出された提案書について、残留性、濃縮性、長距離移動性及び毒性等を審議した結果、PFHxSが附属書Dのスクリーニング基準を満たすとの結論に達し、リスクプロファイル案を作成する段階に進めることができた。

御清聴ありがとうございました。

環境省・国立環境研究所主催  
生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー

2018年3月1日：東京  
2018年3月6日：大阪

# 化学物質規制の最新国際動向

合同会社 HatoChemi Japan  
宮地繁樹



## 目次

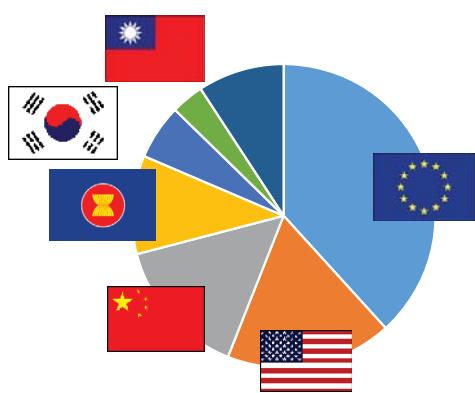
- 化学物質規制の世界動向
- 中国の動き
- 韓国の動き
- 台湾の動き
- アメリカの動き
- 欧州の動き
- まとめ



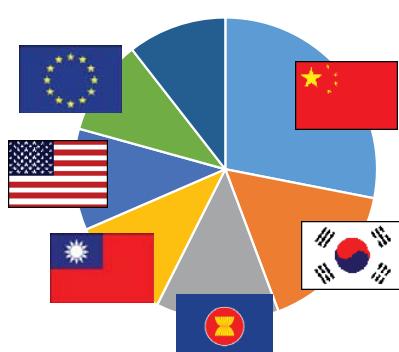
# 化学物質規制の世界動向



## 日本の化学品貿易



我が国の化学品輸入総額：7.6兆円 (2017年)



我が国の化学品輸出総額：8.2兆円 (2017年)

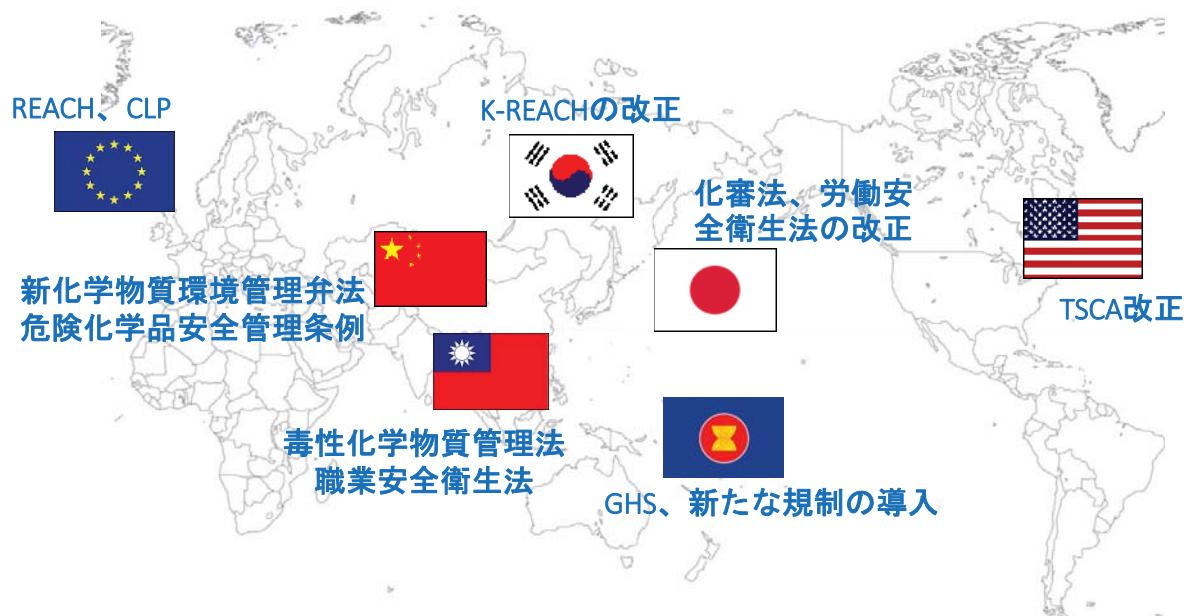
財務貿易統計より計算

<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>

「5. 化学製品」を選択し、2017年1月～2017年12月の貿易額を積算



## 化学物質規制の動き



## 化学物質規制の世界動向



# 化学物質管理の国際的な流れ



## 地球サミット

1992年 ブラジル



Strategic Approach to International Chemicals Management

### ハイレベル宣言 11.

アジェンダ 21 及びヨハネスブルグ実施計画、特にそのパラグラフ 23に従い、化学物質及び有害廃棄物のライフサイクルを通じた適正管理を推進するという我々の約束は、確固たるものである。

<http://www.env.go.jp/chemi/saicm/hld.pdf>



## 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

23. . . 予防的取組方法に留意しつつ、透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価手順と科学的根拠に基づくリスク管理手順を用いて、化学物質が、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で使用、生産されることを2020年までに達成することを目指す。

(c) 化学物質の分類及び表示に関する新たな世界的に調和されたシステムを2008年までに完全に機能させるよう、各國に対し同システムを可能な限り早期に実施するよう促すこと。

[http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/kankyo/wssd/pdfs/wssd\\_sjk.pdf](http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/kankyo/wssd/pdfs/wssd_sjk.pdf)

# 2030 Agenda



## 持続可能な開発サミット

2015年 ニューヨーク

### 持続可能な開発のための2030 Agenda

#### SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS 17 GOALS TO TRANSFORM OUR WORLD



### 目標3.9

2030年までに、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年までに、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12.4

2020年までに、合意された国際的取り組みに従い、製品ライサイクルを通じ、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.mofa.go.jp/mofaj/files/000101402.pdf>





## GHSの動き



改訂第3版  
2009年6月



改訂第4版  
2011年6月



改訂第5版  
2013年6月



改訂第6版  
2015年6月

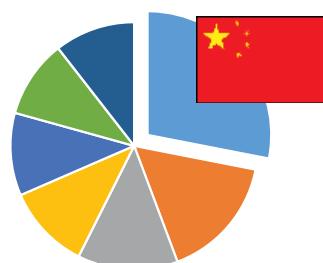


日本のJIS Z7253、Z7252は改訂第6版に整合するように改訂予定

改訂第7版  
2017年



## 中国の動き



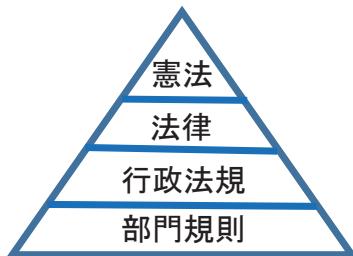
# 危険化学品安全法



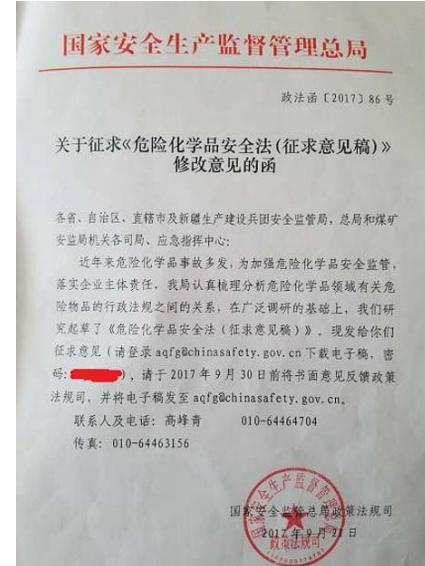
2017年9月

## 危険化学品安全法(意見募集草案)が公表

→ 法であり、化学品規制に関する最上位の規制



全人代: ~法  
国务院: ~条例  
各部(省): ~弁法



[http://www.360doc.com/content/17/0930/22/992788\\_691456273.shtml](http://www.360doc.com/content/17/0930/22/992788_691456273.shtml)



# 危険化学品安全総合治理方案

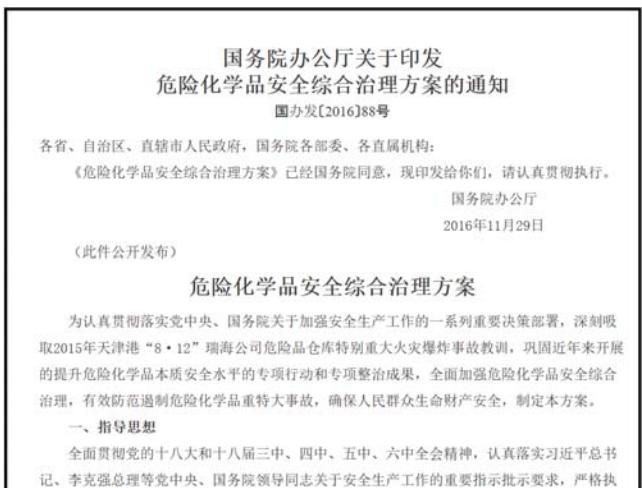


2016年11月29日、国務院は危険化学品安全総合治理方案を通知

全40項目

これは法律ではなく、国務院が制定した危険化学品安全管理のための方針を示したもの

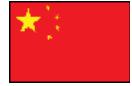
- ◆ 準備段階: 2016年12月~
- ◆ 整備段階: 2017年1月~2018年3月
- ◆ 展開、深化段階: 2018年4月~2019年10月



[http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/06/content\\_5144095.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2016-12/06/content_5144095.htm)



# 中国の化学品規制



## 新化学物質環境管理弁法



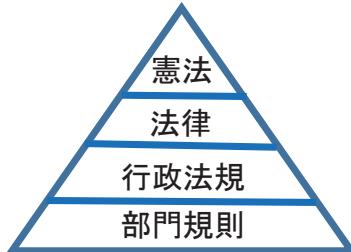
国家環境保護部  
規制新規化学物質の事前審査制度

## 危険化学品安全管理条例



## 危険化学品登記管理弁法

國家安全生産監督管理總局  
危険化学品の登記等



全人代：～法  
国务院：～条例  
各部(省)：～弁法



## 新化学物質環境管理弁法



新化学物質申報登記指南  
(征求意见稿)

中华人民共和国环境保护部  
2015年6月



正式改訂はなされていないが、一部の試験項目が削減された。

2016年

新化学物質申告登記指南  
の改訂がWTOに通報



索引号: 000014672/2017-01102

发布机关: 环境保护部

名 称: 关于调整《新化学物质申报登记指南》数据要求的公告

文 号: 公告 2017年第42号

分类: 环境管理业务信息-土壤环境管理

生成日期: 2017年08月31日

主 题:

### 环境保护部公告

#### 公告 2017年第42号

#### 关于调整《新化学物质申报登记指南》

为提高新化学物质申报数据要求的科学性和规范性，我部对《新化学物质申报登记指南》进行了调整。

本公告自2017年10月15日起实施。原《新化学物质申报登记指南》与本公告

附件: 1.常规申报名录理学最低数据要求

2.常规申报名录生态毒理学最低数据要求

3.常规申报名录理化特性数据豁免条件

4.常规申报名录毒理学数据豁免条件

常规申报名录理学最低数据要求				
数据要求	一级 $1 \leq Q \leq 10\text{t/a}$	二级 $10 < Q \leq 100\text{t/a}$	三级 $100 < Q \leq 1000\text{t/a}$	四级 $Q > 1000\text{t/a}$
急性毒性*	✓	✓	✓	✓
皮肤刺激*	✓	✓	✓	✓
眼刺激*	✓	✓	✓	✓
皮肤敏*	✓	✓	✓	✓
致突变*	✓	✓	✓	✓
28 天反重吸收毒性*		✓	✓	✓
生殖力*		✓	✓	✓
替代效力*		✓	✓	✓
90 天反重吸收毒性*			✓	✓
报告毒性*			✓	
数据豁免*			✓	
其他*				

注：“\*”代表数据量。

1.) 急性毒性数据包括口服急性毒性、皮肤急性毒性、吸入急性毒性。

2.) 皮肤刺激和眼刺激数据包括第一阶段和第二阶段，如果只有第一阶段的数据，则选择第一阶段。

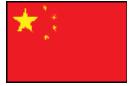
3.) 皮肤敏数据包括第一阶段和第二阶段，如果只有第一阶段的数据，则选择第一阶段。

4.) 一般时，提交数据需要满足试验数据，若试验结果未达到，则应提交进一步的实验数据。

[http://www.zhb.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201709/t20170905\\_420903.htm](http://www.zhb.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201709/t20170905_420903.htm)



# 優先管理化学物質



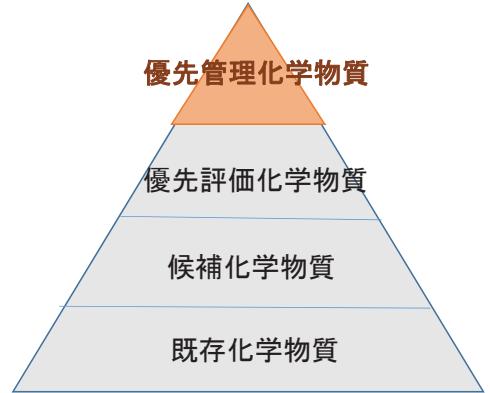
中华人民共和国环境保护部 Ministry of Environmental Protection of the People's Republic of China	
案引号: 000014672/2017-02155	分类: 环境管理业多信息+土壤环境管理
发布单位: 环境保护部 工业和信息化部 国家卫生计生委 国家人口计生委	生成日期: 2017年12月28日
名 称: 关于发布《优先控制化学品名录(第一批)》的公告	主 题: 公告 2017年第83号
<b>环境保护部 工业和信息化部 国家卫生和计划生育委员会 公告 2017年 第83号</b>	
<b>关于发布《优先控制化学品名录(第一批)》的公告</b>	
为落实国务院《水污染防治行动计划》(国发〔2015〕17号), 环境保护部会同工业和信息化部、卫生计生委制定了《优先控制化学品名录(第一批)》, 现予公布。	
对列入《优先控制化学品名录(第一批)》的化学品, 应当针对其产生环境与健康风险的主要环节, 依据相关政策法规, 结合经济技术可行性, 采取风险管控措施, 最大限度降低化学品的生产、使用对人类健康和环境的重大影响。	
附件: 优先控制化学品名录(第一批)	
环境保护部	

[http://www.zhb.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201712/t20171229\\_428832.htm](http://www.zhb.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201712/t20171229_428832.htm)



当局がリスク評価を実施

→ 汚染排出許可制度等と連携して規制



中国・勧告における化学物質管理政策最新動向セミナー資料より引用

# 優先管理化学物質



优先控制化学品名录(第一批)

编号	化学品名称	CAS号
PC001	1, 2, 4-三氯苯	120-82-1
PC002	1, 3-丁二烯	106-99-0
PC003	5-叔丁基-2, 4, 6-三硝基间二甲苯(二甲苯麝香)	81-15-2
PC004	N, N'-二甲苯基-对苯二胺	27417-40-9
PC005	短链氯化石蜡	85535-84-8 68920-70-7 71011-12-6 85536-22-7 85681-73-8 108171-26-2
PC006	二氯甲烷	75-09-2
PC007	镍及镍化合物	7440-43-9(镍)
PC008	汞及汞化合物	7439-97-6(汞)
PC009	甲醛	50-00-0
PC010	六价铬化合物	
PC011	六氯代-1, 3-环戊二烯	77-47-4

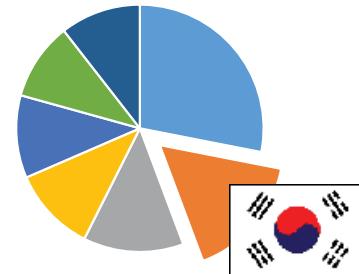
PC012	六溴环十二烷	25637-99-4 3194-55-6 134237-50-6 134237-51-7 134237-52-8
PC013	汞	91-20-3
PC014	铅化合物	
PC015	全氟辛基磺酸及其盐类和全氟辛基磺酰氟	1763-23-1 307-35-7 2795-39-3 29457-72-5 29081-56-9 70225-14-8 56773-42-3 251099-16-8
PC016	壬基酚及壬基酚聚氧乙烯醚	25154-52-3 84852-15-3 9016-45-9
PC017	三氯甲烷	67-66-3
PC018	三氯乙烯	79-01-6
PC019	砷及砷化合物	7440-38-2(砷)
PC020	十溴二苯醚	1163-19-5
PC021	四氯乙烯	127-18-4
PC022	乙醛	75-07-0



[http://www.zhb.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201712/t20171229\\_428832.htm](http://www.zhb.gov.cn/gkml/hbb/bgg/201712/t20171229_428832.htm)



## 韓国の動き

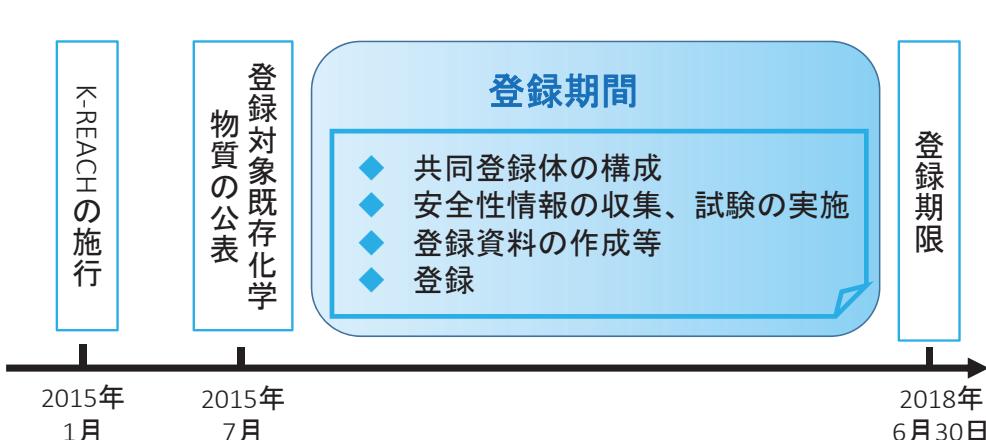


## K-REACH



### 化学物質の登録及び評価等に関する法律

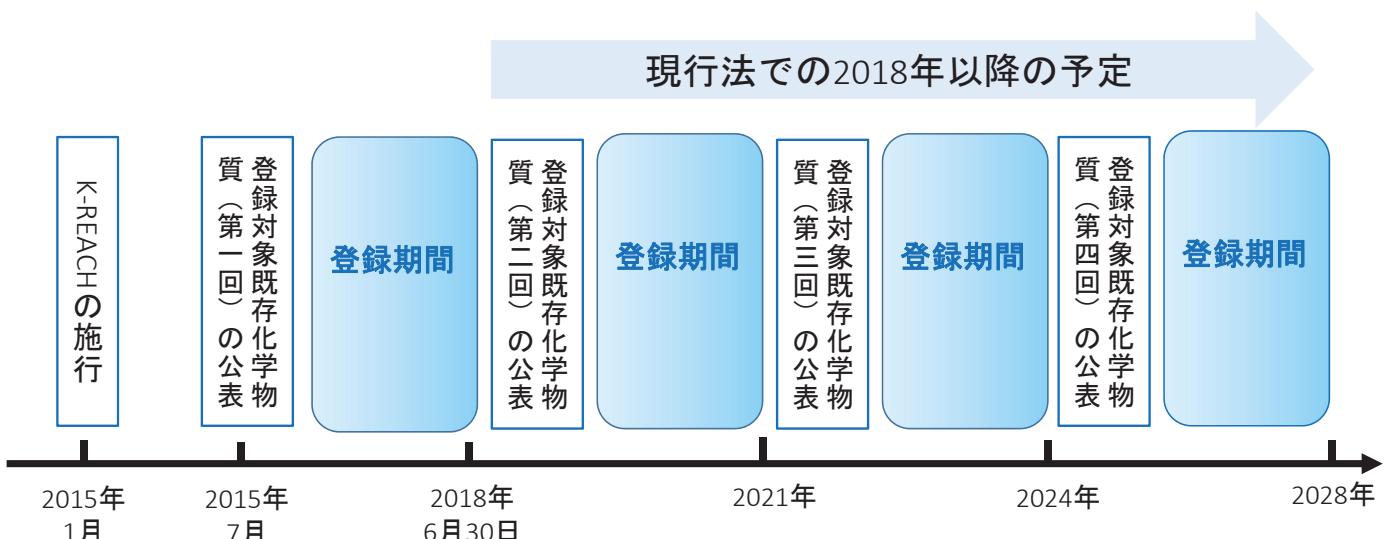
登録対象既存化学物質



登録対象既存化学物質	
名稱	化學物質 명칭
1	Formic acid
2	Benzylphosphine bis(triisopropylsilylethyl)phosphide
3	Methyl carbamate
4	2-Ethyl-1-hexene
5	Trichlorotoluene
6	Carbon tetrachloride
7	Tetrahydrofuran
8	Diphenoquinolin-5(4H)-one
9	(+)-(2S)-Naphthal-1-amine, 3-Amino-(4S,5R)-2,4-diaza- Ambrole
10	1,4-Dioxane
11	Phosphoric acid, 2,2-dichloroethyl, dimethyl ester
12	Formic acid
13	1,1-Dimethyl-1-ethyl ether, Diethyl sulfide
14	Methanol / Methyl alcohol
15	Trichloromethane
16	1,3-Propanediol
17	2-(2-Hydroxyethyl)acrylic acid
18	2-(2-Hydroxyethyl)formamide
19	Formamide
20	Cobalt acetate
21	1,2-Dimethylbenzene
22	Methyldamine
23	Methanamine
24	Hydrogen cyanide
25	Chloroform
26	Vinyl chloride
27	1,1-Dimethyl-1-ethyl-1-oxane
28	Acrylate
29	Methylenecarbonate
30	Oxirane
31	Ethyne oxide
32	1,1-Dichloroethane
33	1,2-Dimethylbenzene
34	N,N-Dimethylmethanamine
35	Nitromethane
36	Propylene oxide
37	Tetramethylammonium chloride
38	Tetrahydrofuran
39	1,3-Dihydro-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene
40	1,2,3,4,5-Penta(halogeno-L)-cyclopentadiene



## K-REACH



## K-REACH改正の動き



- ◆ 欧州REACHと同様に、原則、年間1トン以上の全ての既存化学物質を登録制にする。
  - ✓ 既存化学物質の指定制度の廃止
  - ✓ 既存化学物質の数量等により登録猶予期間を設定する。
  - ✓ **予備登録制度**の導入
- ◆ 報告制度を廃止  
化学物質管理法における「化学物質の統計調査」との重複の為。
- ◆ 許可物質制度の変更等

2019年1月1日改正の予定※

※ 平成29年日中韓の化学物質管理政策に関するセミナーより

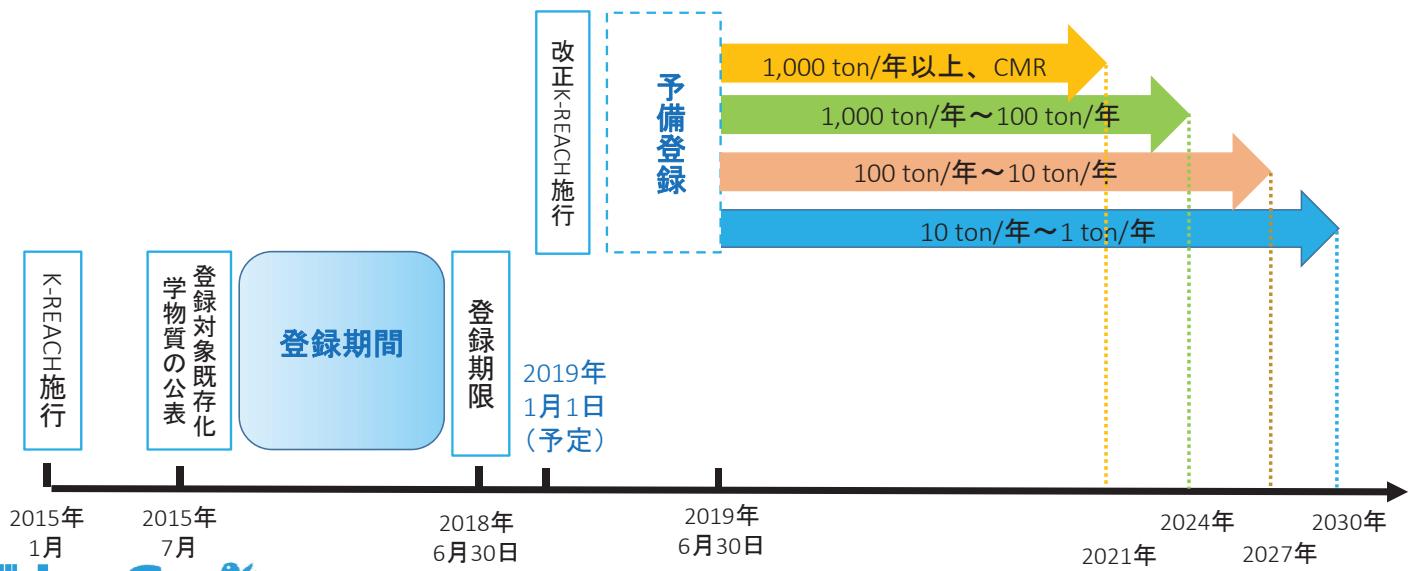




## K-REACHの改正

現行

改正後


**HatoChemi**

## 生活化学製品及び殺生物剤安全管理法



### 生活化学製品及び殺生物剤安全管理法（新設）

- ◆ 殺生物質の承認制度の導入
- ◆ 殺生物製品の許可制度の導入
- ◆ 殺生物処理製品の安全管理

欧洲のバイオサイド規制に類似している。

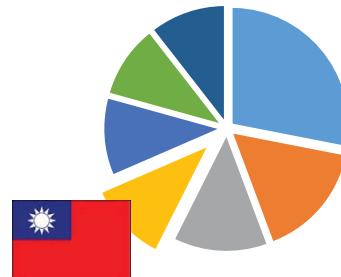
2019年1月1日 改正の予定※

\* 平成29年日中韓の化学物質管理政策に関するセミナーより

**HatoChemi**



## 台湾の動き



HatoChemi

## 台湾の化学品規制



### 毒性化學物質管理法



行政院  
環境保護署

新化學物質及既有化學物質資料登  
錄辦法

### 職業安全衛生法

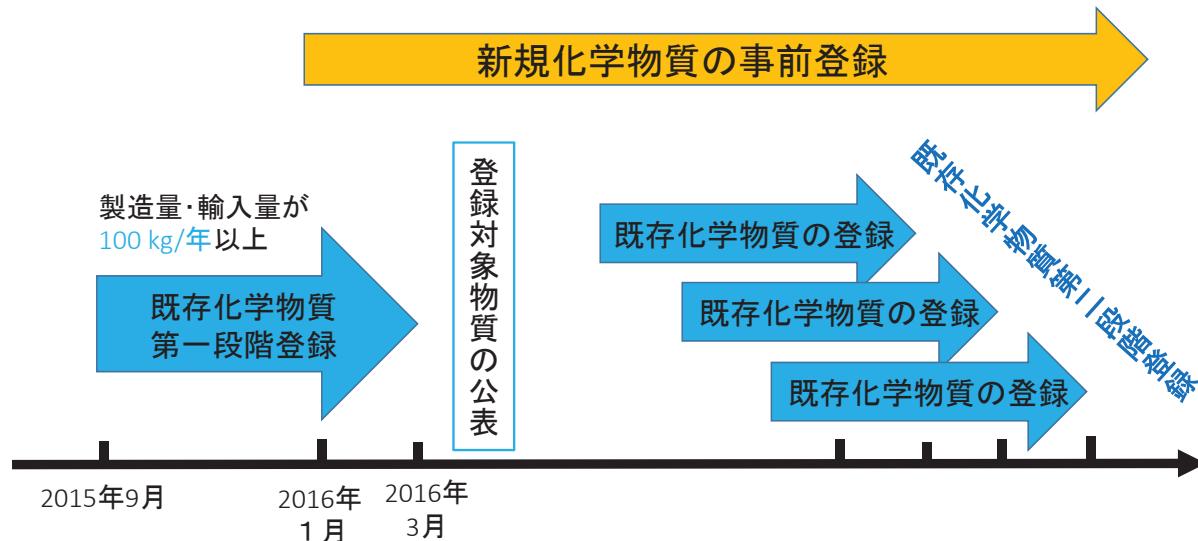


勞動部  
職業安全衛生署

新化學物質登記管理辦法

HatoChemi

# 既存化学物質の登録



## 第二段階登録物質



### 第二段階登録物質(案)の公表

**SAHTECH** 財團法人  
安全衛生技術中心  
Safety and Health Technology Center

中文版 韓中版 English 日本語 한국의 會員專區 網站地圖

研討會 Seminar	課程內容	研討會>課程內容						
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 課程總覽</li> <li>- 報名查詢</li> <li>- 繳款資訊</li> <li>- 諮詢電話</li> <li>- 包班</li> <li>- 留言版</li> </ul>	<p>▪ 既有化學物質標準登錄業界研商座談會(7/10 台北場)</p> <p>若欲報名請先登入會員</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">流水號</td> <td>00344</td> </tr> <tr> <td>課程名稱</td> <td>既有化學物質標準登錄業界研商座談會(7/10 台北場)</td> </tr> <tr> <td>課程介紹</td> <td> <p>*2017年06月16日更新*</p> <p>2017年06月09日 既有化學物質標準登錄業界研商座談會會議資料下載：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_研商會議簡報(PDF檔)</a></li> <li>2. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_既有化學物質標準登錄清單初稿(Excel檔)</a></li> <li>3. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_既有化學物質標準登錄清單初稿(PDF檔)</a></li> </ol> <p><a href="http://www.sahtech.org/content/ch/act/Act1Detail.aspx?enc=CAF81C4329D7B9E280BE1A51A777B2C1">www.sahtech.org/content/ch/act/Act1Detail.aspx?enc=CAF81C4329D7B9E280BE1A51A777B2C1</a></p> </td> </tr> </table>	流水號	00344	課程名稱	既有化學物質標準登錄業界研商座談會(7/10 台北場)	課程介紹	<p>*2017年06月16日更新*</p> <p>2017年06月09日 既有化學物質標準登錄業界研商座談會會議資料下載：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_研商會議簡報(PDF檔)</a></li> <li>2. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_既有化學物質標準登錄清單初稿(Excel檔)</a></li> <li>3. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_既有化學物質標準登錄清單初稿(PDF檔)</a></li> </ol> <p><a href="http://www.sahtech.org/content/ch/act/Act1Detail.aspx?enc=CAF81C4329D7B9E280BE1A51A777B2C1">www.sahtech.org/content/ch/act/Act1Detail.aspx?enc=CAF81C4329D7B9E280BE1A51A777B2C1</a></p>	
流水號	00344							
課程名稱	既有化學物質標準登錄業界研商座談會(7/10 台北場)							
課程介紹	<p>*2017年06月16日更新*</p> <p>2017年06月09日 既有化學物質標準登錄業界研商座談會會議資料下載：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_研商會議簡報(PDF檔)</a></li> <li>2. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_既有化學物質標準登錄清單初稿(Excel檔)</a></li> <li>3. <a href="#">化學物質登錄制度精進措施專案計畫_既有化學物質標準登錄清單初稿(PDF檔)</a></li> </ol> <p><a href="http://www.sahtech.org/content/ch/act/Act1Detail.aspx?enc=CAF81C4329D7B9E280BE1A51A777B2C1">www.sahtech.org/content/ch/act/Act1Detail.aspx?enc=CAF81C4329D7B9E280BE1A51A777B2C1</a></p>							



## 第二段階登録物質



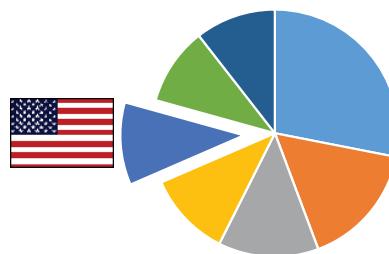
### 122物質（案）

序號	CAS No.	序號	CAS No.	序號	CAS No.	序號	CAS No.
1	1333-86-4	41	409-21-2	81	7681-49-4	121	64742-49-0
2	13463-67-7	42	26523-78-4	82	7786-81-4	122	64742-82-1
3	108-88-3	43	10043-01-3	83	100-21-0		
4	128-37-0	44	144-62-7	84	13770-89-3		
5	107-21-1	45	4098-71-9	85	96-76-4		
6	111-76-2	46	140-88-5	86	95-48-7		
7	1314-13-2	47	108-87-2	87	10025-87-3		
8	25068-38-6	48	119-61-9	88	7758-19-2		
9	872-50-4	49	25973-55-1	89	100-40-3		
10	141-43-5	50	123-77-3	90	90-43-7		
11	111-46-6	51	7631-90-5	91	101-80-4		
12	108-95-2	52	111-77-3	92	98-00-0		
13	1336-21-6	53	107-22-2	93	140-66-9		
14	108-94-1	54	103-23-1	94	64742-79-6		

<http://www.sahtech.org/content/ch/act/Act1Detail.aspx?enc=CAFB1C4329D7B9E280BE1A51A777B2C1>



### アメリカの動き



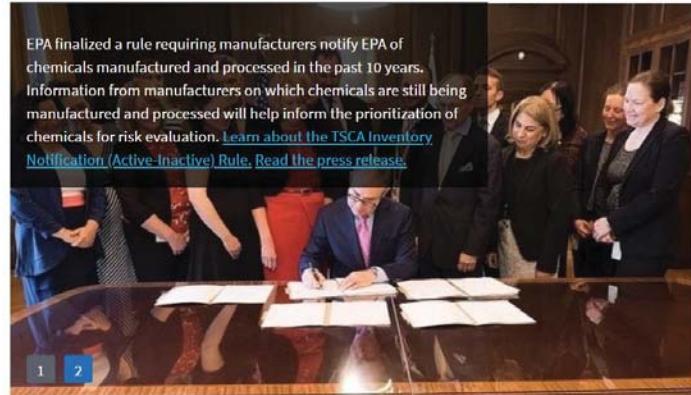
# TSCAの改正



## Toxic Substances Control Act

### The Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act

2016年6月21日に大統領署名、法案成立



<https://www.epa.gov/tsc-inventory>



## Inventory Reset



### TSCA Inventory Notification (Active-Inactive) Requirements

#### TSCAインベントリーの届出規則

2017年8月11日公布

37520      *Federal Register / Vol. 82, No. 154 / Friday, August 11, 2017 / Rules and Regulations*

**Regulations**

(1) In the RNAs under paragraph (a) of this section, District Commanders or their successors (COTP) will refer to coastal vessel traffic for routes which include the Great Lakes and St. Lawrence River, observations, winter navigation, unusual smuggling operations, and emergency levels. Prior to issuing these orders, the District Commander or their successor (COTP) will provide advance notice as required by paragraph (c) of this section. The respective COTP may issue safety zone and winter navigation areas as ice conditions dictate.

(2) Prior to the closing or opening of the Great Lakes navigation areas, the COTP will give advance notices and identify the areas to port authorities, Masters, Local Notice to Mariners, and pilots via email, telephone, fax, and television; local COTP will make available advance notices so that vessels navigate in a regulated navigation area with high visibility conditions. The applicable regulations in 33 CFR Part 107 apply. The District Commander or their successor (COTP) may issue notices to authorities vessels to operate in a regulated navigation area.

(3) The following are safety zones:

(i) The waters of Lake Superior between the Lake Erie Islands which is defined as the line connecting the northernmost intersection of the International Border at 45°45'00" N by 83°00'00" W to the southernmost intersection of the International Border at 45°35'00" N by 82°55'00" W, continuing to position 41°23'00" N, 082°37'00" W, continuing to 41°23'00" N, 082°37'00" W, 082°37'00" W, and ending north at 41°15'00" N, 082°37'00" W.

(ii) Lake Huron. The waters of Lake Huron known as Saginaw Bay, Mackinac Passage, and the Northern Port Austin Reef Light (SL-16275) at 49°45'00" N by 82°48'00" W, Tawas Light (SL-31240) at 44°13'30" N by 82°45'00" W, and the Northern Pointe Pier Light (L-6863) at 45°04'00" N, 082°17'00" W, then to the point of beginning.

(4) The District Commander or respective Captain of the Port (COTP) will issue advance notices as circumstances dictate. Under normal circumstances, the COTP will issue each winter and one opening each spring notice.

(5) Prior to closing or opening these safety zones, the District Commander or respective COTP will give the public

August 11, 2017 through September 4, 2017. This action is being taken to

**DEPARTMENT OF HOMELAND SECURITY  
Coast Guard**

**33 CFR Part 166**  
**DOI/DOJ/HHS/DOC/USCG-2017-0209**  
**Safety Zone: Cleveland Natl. Shores, Cleveland, OH**

**AGENCY:** Coast Guard DHS. This action is being taken to

**SUMMARY:** The Coast Guard is establishing a safety zone in the Great Lakes. Lake Erie and the St. Lawrence River during the period from 0600 a.m. through 0600 p.m. each day from 22, 2017 through September 4, 2017. During this period, the Coast Guard will monitor the safety of life and property on the Great Lakes and St. Lawrence River. During the enforcement period, the Coast Guard will establish a respective safety zone with the assistance of the Captain of Buffalo.

**DATES:** The regulation in 33 CFR part 166, subpart 166.1, will take effect on September 4, 2017. This action is being taken to

**FOR FURTHER INFORMATION U**  
you have questions on this  
rule, you may contact Captain Edward J. Bond, Chief of Waterways, U.S. Coast Guard Telephone 614-270-3125, Email: edward.bond@uscg.mil, or 1-873-979-6213 for the Cleveland National Air Grove, Cleveland, OH 44104 USA, or 614-270-3426 -

**SUPPLEMENTARY INFORMATION**

1. The Coast Guard is holding Annual Events in the Captain Edward J. Bond, Chief of Waterways, U.S. Coast Guard Telephone 614-270-3125, Email: edward.bond@uscg.mil, or 1-873-979-6213 for the Cleveland National Air Grove, Cleveland, OH 44104 USA, or 614-270-3426 -

## ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY

### 40 CFR Part 710

[EPA-HQ-OPPT-2016-0426; FRL-9964-22]

RIN 2070-AK24

### TSCA Inventory Notification (Active-Inactive) Requirements

**AGENCY:** Environmental Protection Agency (EPA).

**ACTION:** Final rule.

**SUMMARY:** The 2016 amendments to the Toxic Substances Control Act (TSCA) require EPA to designate chemical substances on the TSCA Chemical Substance Inventory as either "active" or "inactive" in U.S. commerce. To accomplish that, EPA is establishing a retrospective electronic notification of chemical substances on the TSCA Inventory that were manufactured

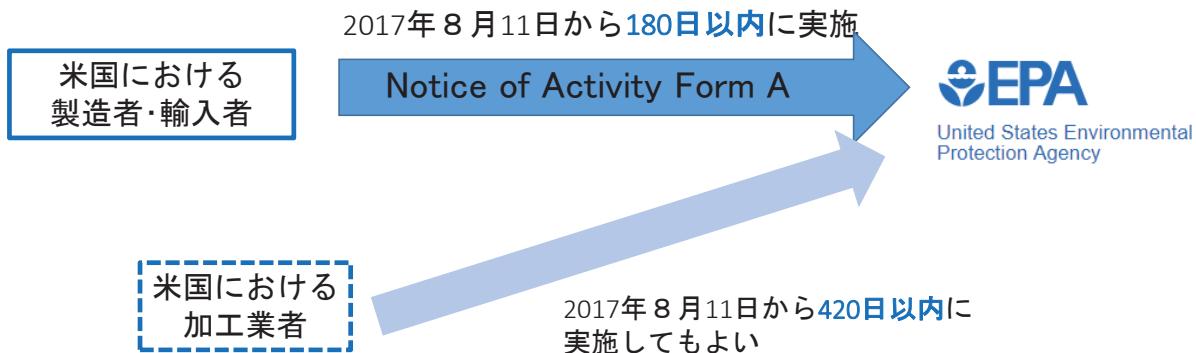


<file:///C:/Users/miyac/Downloads/EPA-HQ-OPPT-2016-0426-0070.pdf>

## Inventory Reset



2016年6月21日から遡る過去10年間に、米国において製造・輸入した化学物質



この報告がなされない物質はNon-Active substanceとなる。



## 暫定リストの公表



Search EPA.gov

Environmental Topics

Laws & Regulations

About EPA

## Download the List of Substances Reported in a NOA Form A through January 5, 2018

A Microsoft Excel version and a generic comma-delimited "CSV" text version of the List of Substances Reported in a NOA Form A through January 5, 2018 is available for users to download via the links below. If you don't have Microsoft Excel, you can use the CSV file.

- [List of Substances Reported in an NOA Form A 012018.xlsx](#) (1 pg, 768 K)
- [List of Substances Reported in an NOA Form A 012018.csv](#) (1 pg, 1 MB)

<https://www.epa.gov/tsca-inventory/list-substances-reported-under-tsca-inventory-notification-active-inactive-rule>



## 暫定リストの公表



2018年1月5日までに  
1万4723物質が届出

	CASRN or ACCNO	ChemName or GenericName	Chemical CBI?
1	10287	Fatty acid dimer, polymer with alkylcarboxylic acid and polymethylenediamine	Y
2	12249	Reaction product of prepolymerized alkenoic acid and triethylenetriamine	Y
3	13128	2-Hydroxypropanoic acid salt of the reaction product of substituted alkyl ar	Y
4	14223	Reaction product of prepolymerized maleic anhydride and triethanolamine	Y
5	15146	Disodium 2,4-bis[4-(3-sulfonatophenoxy)-substituted anilino]-6-[N,N'-b	Y
6	16785	Styrene, polymer with substituted acrylic acids	Y
7	17095	Heteromonocycle, 1,4,5,6-tetrahydro-5,5-dimethyl-hydrochloride derivative	Y
8	17584	Reaction product of tall oil fatty acid and diethylenetriamine with dimethylbenzyl	Y
10	18350	.....	..
11	20076	.....	N
12	22527	Pseudomonas putida	N
13	23008	Pseudomonas fluorescens	N
14	25253	Bacillus (bacterium genus)	N
15	26007	Pseudomonas	N
16	29391	Streptomyces griseus	N
17	29802	1,3-Butadiene, homopolymer, hydroxy-terminated	N
18	30183	Bacillus subtilis niger	N
	14712	842-07-9	N
	14713	68332-91-2	N
	14714	68332-93-4	N
	14715	68582-99-0	N
	14716	Bacillus (bacterium genus)	N
	14717	68602-93-7	N
	14718	68814-43-7	N
	14719	69102-90-5	N
	14720	73398-55-7	N
	14721	842-07-9	N
	14722	9003-70-7	N
	14723	9011-87-4	N
	14724	94525016	N
	14725	254412	Y

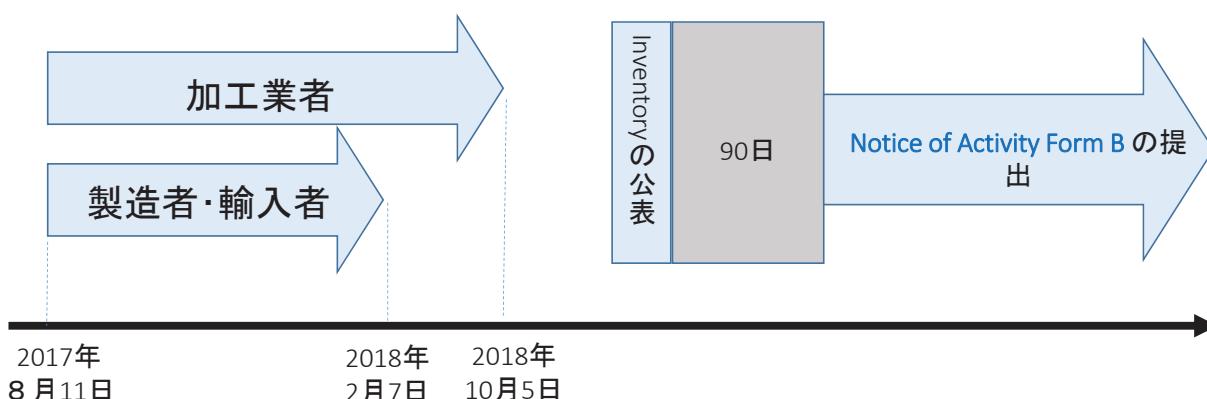
<https://www.epa.gov/tsca-inventory/list-substances-reported-under-tsca-inventory-notification-active-inactive-rule>



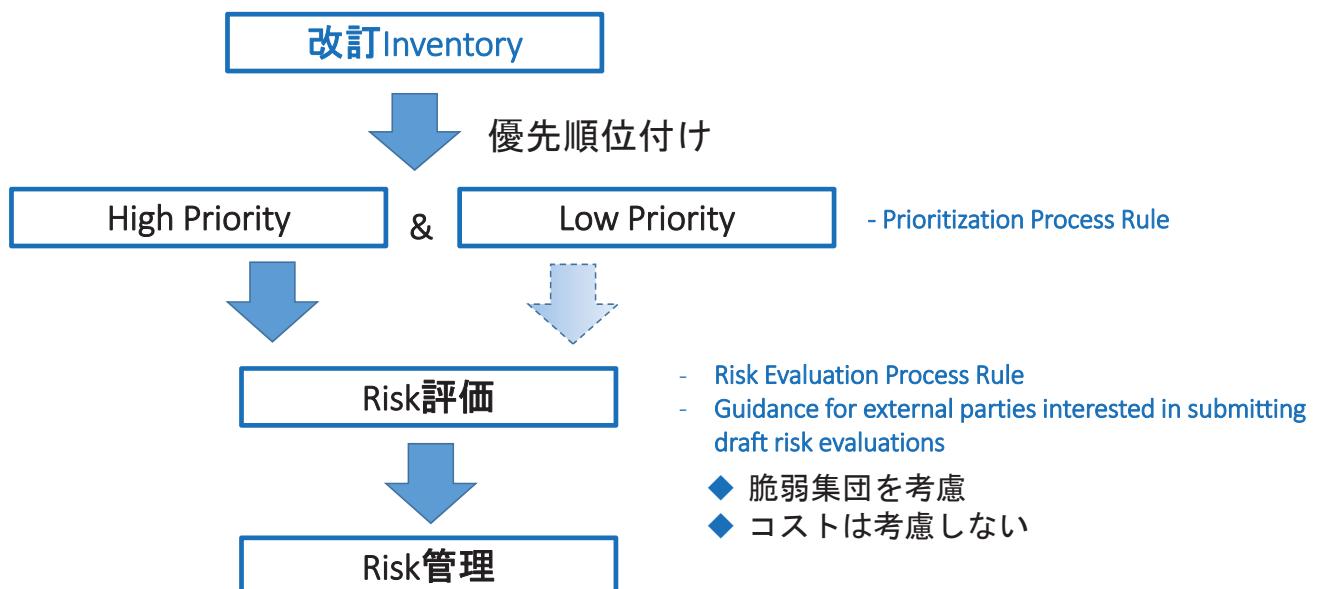
## Inventory Reset



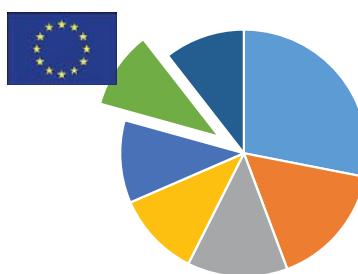
今後、Non-Active substanceを製造・輸入しようとする事業者は、事前に  
Notice of Activity Form Bを提出する。



## 既存化学物質の新しい評価体系



## 欧州の動き

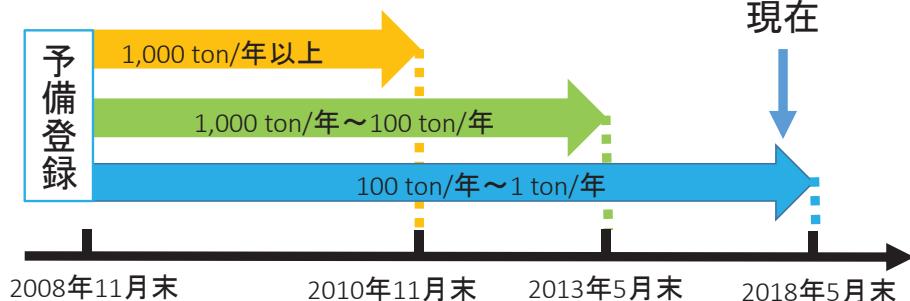


# REACH



## Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

最後の登録期限が迫っている。



112  
days before the  
deadline

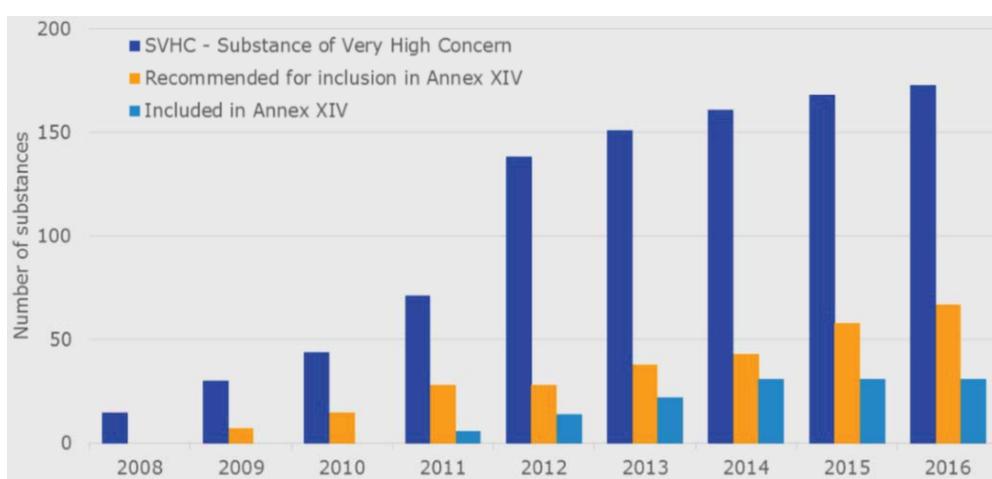
<https://echa.europa.eu/reach-2018>  
2018年2月7日時点



## SVHC、認可対象物質



### SVHC及び認可対象物質数の推移



[https://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/svhc\\_roadmap\\_2017\\_en.pdf/a8430302-c03c-d55a-b7d1-822451dfc34e](https://echa.europa.eu/documents/10162/19126370/svhc_roadmap_2017_en.pdf/a8430302-c03c-d55a-b7d1-822451dfc34e)



## SVHC



About Us      Contact

Search the ECHA Website



REGULATIONS

REACH

CLP

BPR

PIC

PUBLIC CONSULTATIONS

INFORMATION ON CHEMICALS

SUPPORT

ECHA &gt; News &gt; Archive &gt; All news

REACH 2018 Communicators' Network

Press material

Image gallery

Corporate and visual Identity

Video library

Seven new substances added to the Candidate List, entry for bisphenol-A updated

ECHA/PR/18/01

**The Candidate List of substances of very high concern (SVHCs) for authorisation now contains 181 substances.**

**Helsinki, 15 January 2018** - ECHA has added seven new substances of very high concern (SVHC) to the Candidate List and updated the entry for bisphenol A (BPA) following the SVHC identification process with the involvement of the Member State Committee (MSC).

<https://echa.europa.eu/-/seven-new-substances-added-to-the-candidate-list-entry-for-bisphenol-a-updated-to-reflect-its-endocrine-disrupting-properties-for-the-environment>



## SVHC



物質名称	CAS番号
4,4'-isopropylidenediphenol	80-05-7
Chrysene	218-01-9
Benz[a]anthracene	56-55-3
Cadmium nitrate	10325-94-7
Cadmium hydroxide	21041-95-2
Cadmium carbonate	513-78-0
1,6,7,8,9,14,15,16,17,17,18,18-Dodecachloropentacyclo[12.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,13</sup> .0 <sup>5,10</sup> ]octadeca-7,15-diene	
Reaction products of 1,3,4-thiadiazolidine-2,5-dithione, formaldehyde and 4-heptylphenol, branched and linear [with ≥0.1% w/w 4-heptylphenol, branched and linear]	

<https://echa.europa.eu/-/seven-new-substances-added-to-the-candidate-list-entry-for-bisphenol-a-updated-to-reflect-its-endocrine-disrupting-properties-for-the-environment>



## 認可対象物質



2018年2月10日、欧州化学品庁は、以下の物質を認可対象物質として提案した。

#	Substance name	SVHC property	Examples of uses in the scope of authorisation
1	5-sec-butyl-2-(2,4-dimethylcyclohex-3-en-1-yl)-5-methyl-1,3-dioxane [1], 5-sec-butyl-2-(4,6-dimethylcyclohex-3-en-1-yl)-5-methyl-1,3-dioxane [2] [covering any of the individual stereoisomers of [1] and [2] or any combination thereof]	vPvB	Fragrance in soaps and detergents
2	2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4,6-di-tert-pentylphenol	PBT, vPvB	UV stabiliser, e.g. in plastic products, rubber, coatings
3	2,4-di-tert-butyl-6-(5-chlorobenzotriazol-2-yl)phenol	vPvB	1)
4	2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(tert-butyl)-6-(sec-butyl)phenol	vPvB	1)
5	2-benzotriazol-2-yl-4,6-di-tert-butylphenol	PBT, vPvB	1)
6	1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C6-10-alkyl esters; 1,2-benzenedicarboxylic acid, mixed decyl and hexyl and octyl diesters with ≥ 0.3% of dihexyl phthalate (EC 201-559-5)	Toxic for reproduction	Plasticiser in PVC compounds, adhesive
7	1-methyl-2-pyrrolidone (NMP)	Toxic for reproduction	Widely used solvent, e.g. in coatings, cleaning agents, functional fluids, etc.

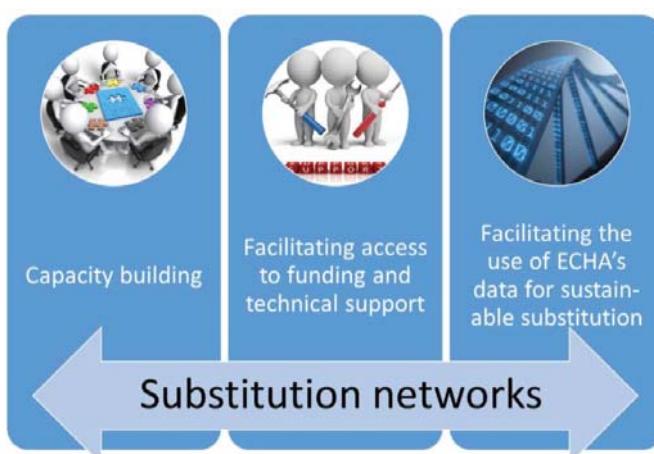


[https://echa.europa.eu/documents/10162/23668985/eighth+axiv+recommendation\\_annex\\_final.pdf/4d8fe63a-9225-6b45-945c-b875231aad89](https://echa.europa.eu/documents/10162/23668985/eighth+axiv+recommendation_annex_final.pdf/4d8fe63a-9225-6b45-945c-b875231aad89)

## より安全な物質への代替



今後、欧州ではより安全な物質へ代替を進めていく。



Strategy to promote substitution to safer chemicals through innovation

January 2018



[https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/250118\\_substitution\\_strategy\\_en.pdf/bce91d57-9dfc-2a46-4afd-5998dbb88500](https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/250118_substitution_strategy_en.pdf/bce91d57-9dfc-2a46-4afd-5998dbb88500)

# 英国のEU離脱



英国のEU離脱に関するQ & Aが公表されている。

**ECHA** European Chemicals Agency

About Us Contact Search the ECHA Website

REGULATIONS

REACH CLP BPR PIC PUBLIC CONSULTATIONS INFORMATION ON CHEMICALS SUPPORT

ECHA > Support > UK withdrawal from the EU > Advice to companies / Q&As > REACH

UK withdrawal from the EU

- Impact on ECHA - background
- Advice to companies / Q&As
- Cooperating with UK authorities
- UK participation in ECHA's bodies and networks
- Impact on ECHA's regulatory decisions
- Inform yourself on the negotiations
- Recruitment of staff

Advice to companies / Q&As

General REACH CLP BPR PIC

> **With a view to the UK withdrawal from the EU, does my UK-based company still need to submit a registration dossier for a phase-in substance to ECHA by the 2018 REACH registration deadline? Would we need to do the same for a non phase-in substance?**

> **My UK-based company has successfully registered a substance, and ECHA has provided my company with a registration number. How will the UK withdrawal from the EU affect my registration?**

> **My UK-based company is currently acting as an Only Representative of a non-EU manufacturer. Once the United Kingdom leaves the European Union, how will that affect our status of Only Representative?**

<https://echa.europa.eu/advice-to-companies-q-as/general>



## まとめ



GHSは今年、改訂第7版が公表された。



欧州ではREACH規則の最後の登録期限が迫ってきている。



アメリカではTSCAが改正され、Inventoryの改訂が行われている。



中国では危険化学品安全法の草案が公表されている。また優先管理化学物質が公表された。



韓国ではK-REACHが進められると同時に、欧州REACHに類似した制度への法改正が予定されている。また、欧州バイオサイド規則に類似した法律が導入される予定である。



台湾では、第二段階登録の対象となる既存化学物質の公表がなされる予定



ご清聴、ありがとうございました





# 化審法セミナー OECDテストガイドラインの動向

## 2017年にガイドライン化された生物試験

Test No. 244: Protozoan Activated Sludge Inhibition Test

Test No. 245: Honey Bee (*Apis Mellifera L.*)  
(セイヨウミツバチ), Chronic Oral Toxicity  
Test (10-Day Feeding)



Test No. 246: Bumblebee (マルハナバチ),  
Acute Contact Toxicity Test

Test No. 247: Bumblebee,  
Acute Oral Toxicity Test



## 2017年テストガイドラインワークプラン (AUGUST 2017)

- ✖ 2.39: EDTA Activity – New TG: Xenopus Embryonic Thyroid Signalling Assay (フランス)
- ✖ 2.46: New TG for the Detection of Endocrine Active Substances, acting through estrogen receptors using transgenic cyp 19a1b-GFP Zebrafish Embryos (EASZY assay)(フランス)
- ✖ 2.47: New TG on Determination of Effects on Earthworms in Field Studies(ドイツ)

## 2017年テストガイドラインワークプラン (AUGUST 2017)

- ✖ 2.50: Revision of TG 203 Fish Acute Toxicity Test(スイス、イギリス)
- ✖ 2.51: Guidance Document on Aquatic (and Sediment) Toxicity Testing of Nanomaterials(カナダ、米国)
- ✖ 2.54: Guidance Document on IATA for Fish Acute Toxicity Testing(オーストリア、ICAPO)
- ✖ 2.55: Use and analysis of control fish in toxicity studies(欧州委員会、米国)

## 2017年テストガイドラインワークプラン (AUGUST 2017)

- ✖ 2.57: Guidance Document on Juvenile Medaka Anti-androgen Screening Assay(日本)
- ✖ 2.58: New Test Guideline on a Short-term Juvenile Hormone Activity Screening Assay using Daphnia magna(日本)
- ✖ 2.59: New Test Guideline on Zebrafish Extended One Generation Reproduction Test (ZEOGRT)(ドイツ)

## 2.50: REVISION OF TG 203 FISH ACUTE TOXICITY TEST TG203改定の経緯

- ✖ TG改定のドラフトを Fish Drafting Group と VMG-ecoに提出 (September 2014)
- ✖ VMG-eco meeting (October 2015) で検討
- ✖ モリバンドについての議論がVMG-eco会議で行われた (October 2016.)
- ✖ VMG-Eco ではモリバンドについて合意に達しなかった
- ✖ WNT-29にて、試験機関からモリバンドについて追加データの収集の必要性が議論された
- ✖ リード国とOECD事務局は、2017年の前半に道筋を確立する。

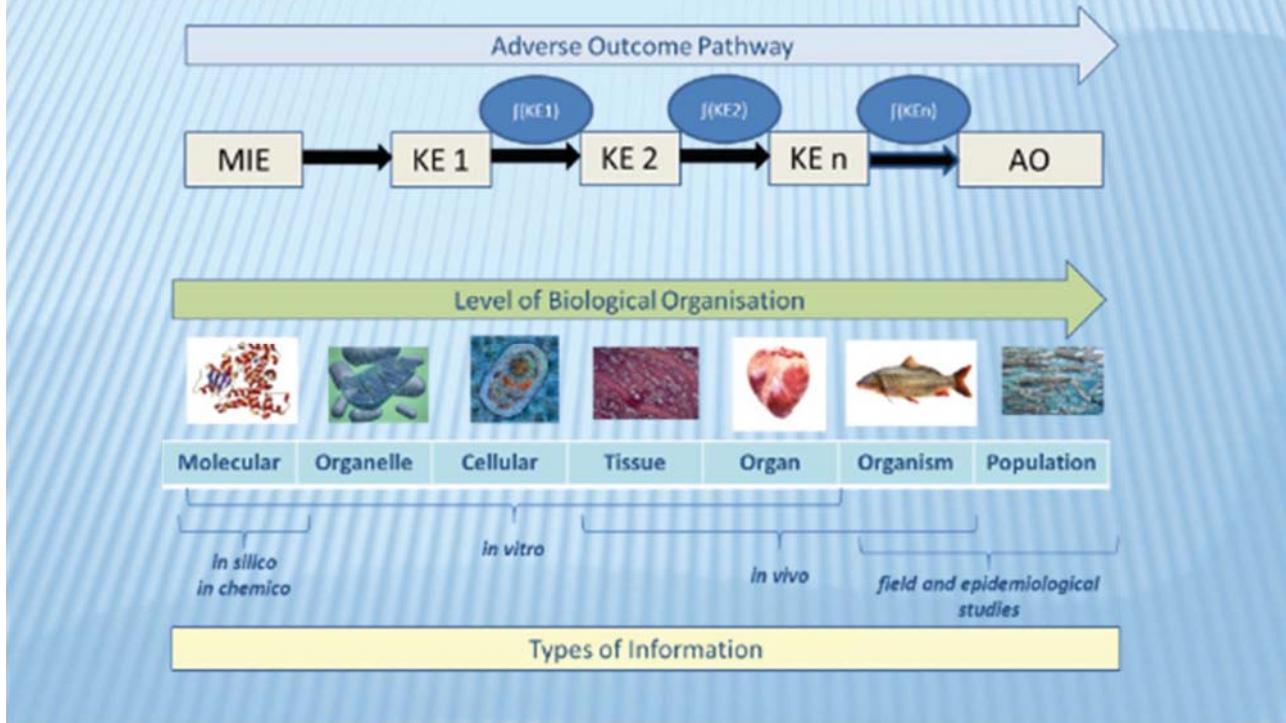
## 2.54: GUIDANCE DOCUMENT ON IATA FOR FISH ACUTE TOXICITY TESTING 魚類急性IATAの経緯

- ✖ 2016年の中旬までに、FETを含む魚類急性毒性試験 “threshold approach（閾値アプローチ）” (GD 126)のドラフトを作成
- ✖ GD126のための新規・背景データを集めて、GDを精密化する
- ✖ GD 126について、2017年のVMG Eco/FDGで話し合う。
- ✖ その後、リード国がどのように進めていくか決める。.

## IATA: INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENTとは

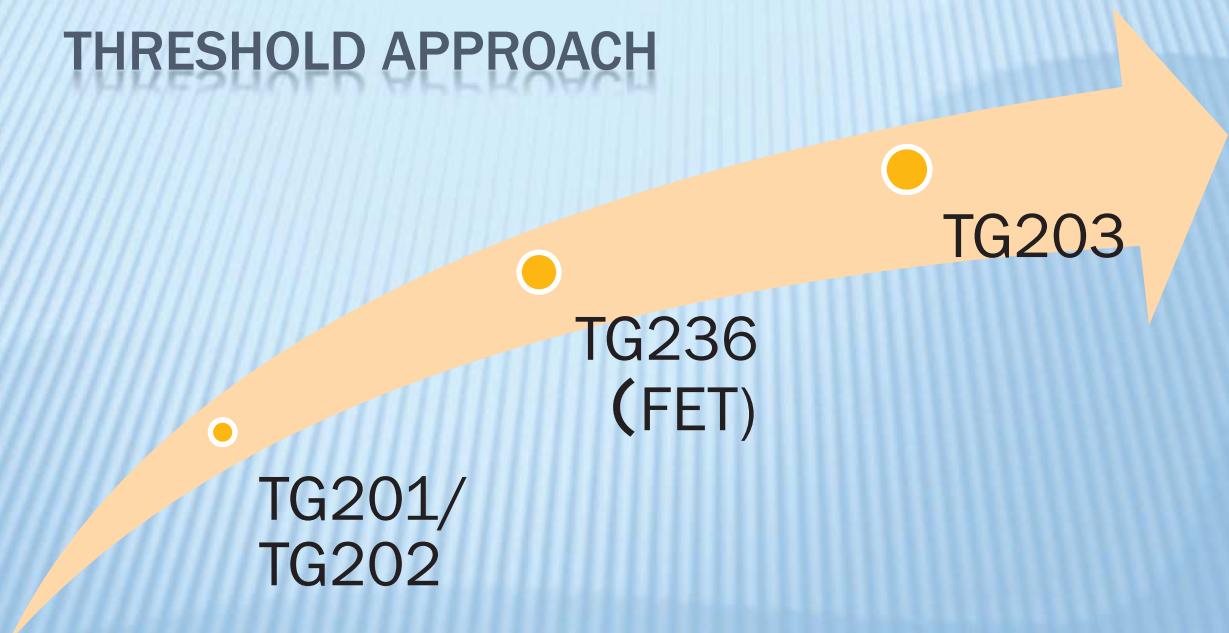
- ✖ OECD化学品合同会合ハザード評価タスクフォース共同化学物質評価プログラム (CoCAP: Cooperative Chemicals Assessment Programme) では、異なる試験結果や情報 (*in vitro*、*in vivo*、QSAR,Omicsなど) を用いて統合的に化学物質の安全性を評価するアプローチを提案している
- ✖ 現在の規制毒性テストと評価アプローチは、大部分は OECD Test Guidelinesのような標準化された試験指針またはプロトコルに従って実行されている。
- ✖ しかし評価される化学物質の増加、使用される試験動物の増加、などから効率的に評価される必要がある。
- ✖ 新しいアプローチは、使用中の化学物質の数と評価される数間のギャップを閉じるのに必要である。

## IATA BASED ON THE AOP CONCEPT

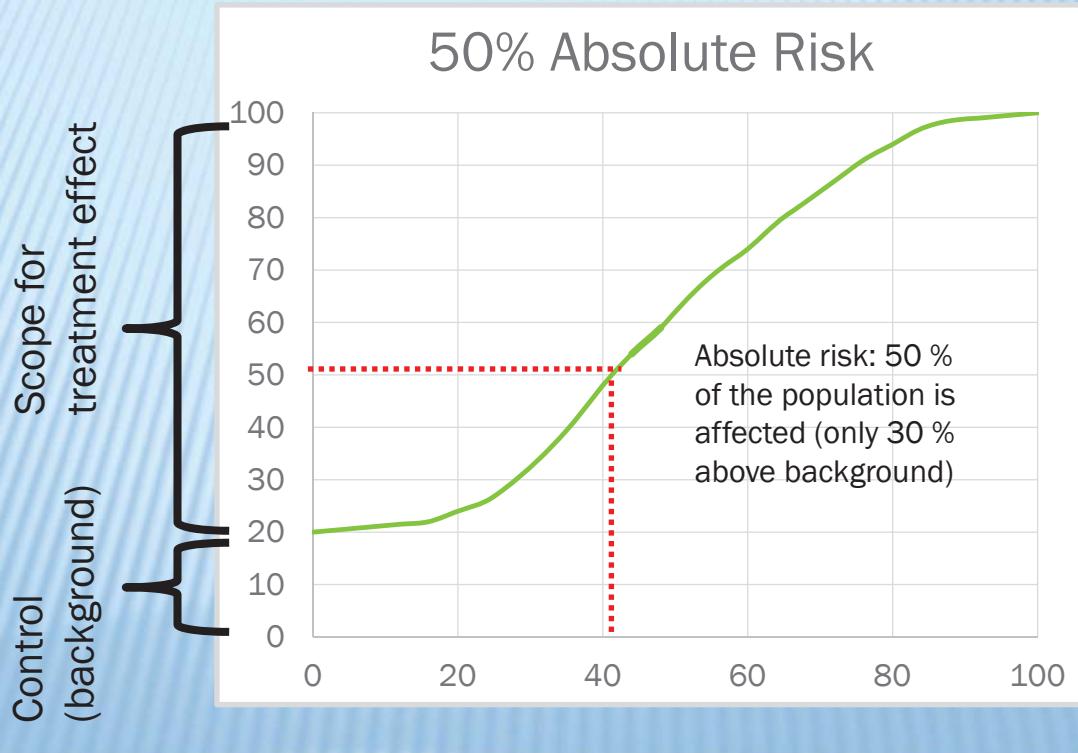


## IATA FOR FISH ACUTE TOXICITY TESTING

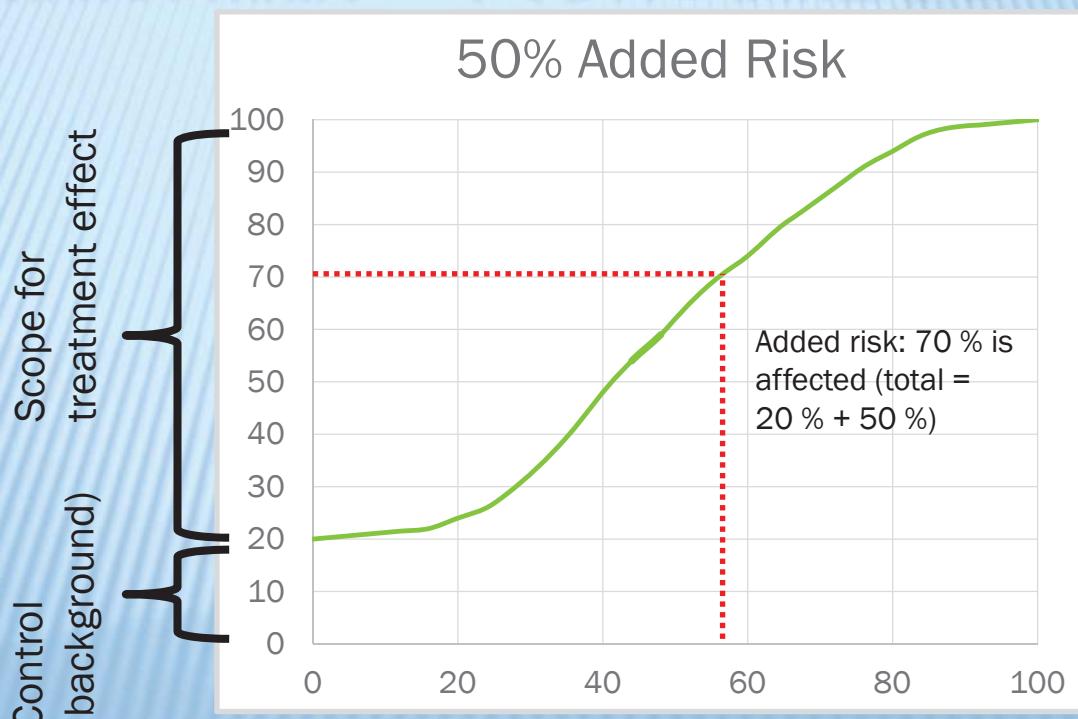
### THRESHOLD APPROACH



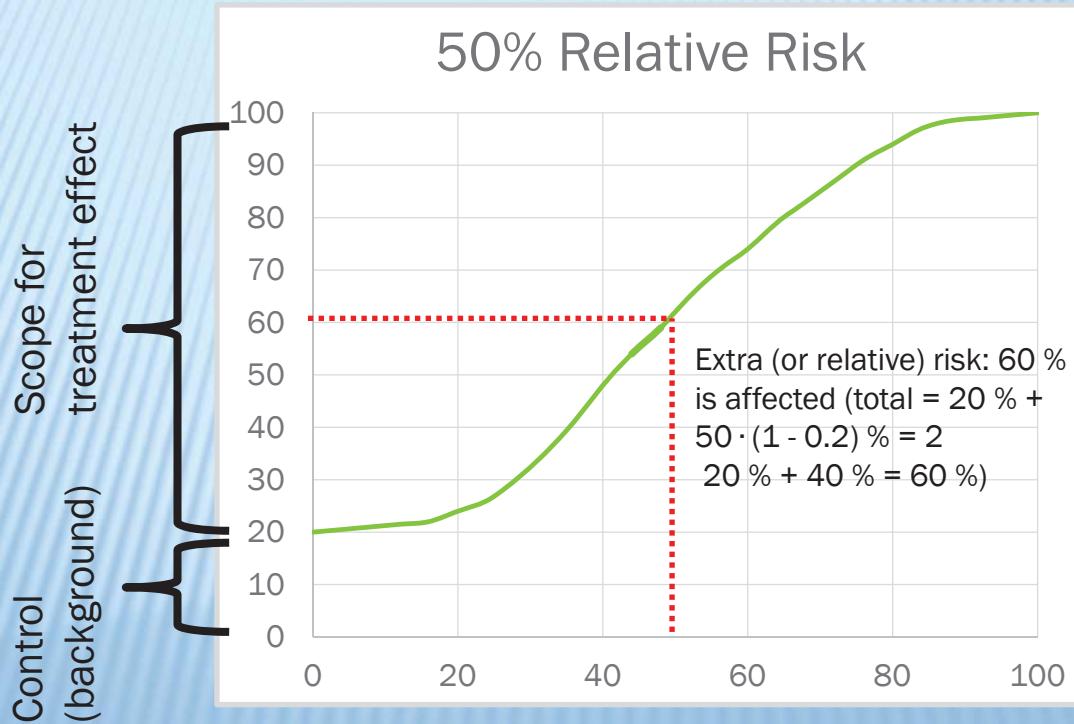
## 2.55: USE AND ANALYSIS OF CONTROL FISH IN TOXICITY STUDIES コントロールの考え方



## 2.55: USE AND ANALYSIS OF CONTROL FISH IN TOXICITY STUDIES コントロールの考え方



## 2.55: USE AND ANALYSIS OF CONTROL FISH IN TOXICITY STUDIES コントロールの考え方



## OECD ENVIRONMENT, HEALTH AND SAFETY PUBLICATIONS SERIES ON TESTING AND ASSESSMENT

No. 150

内分泌かく乱化学物質評価のガイダンスドキュメント

UPDATE v2

July 2017

The second edition was approved by WNT at its meeting in [April 2018].

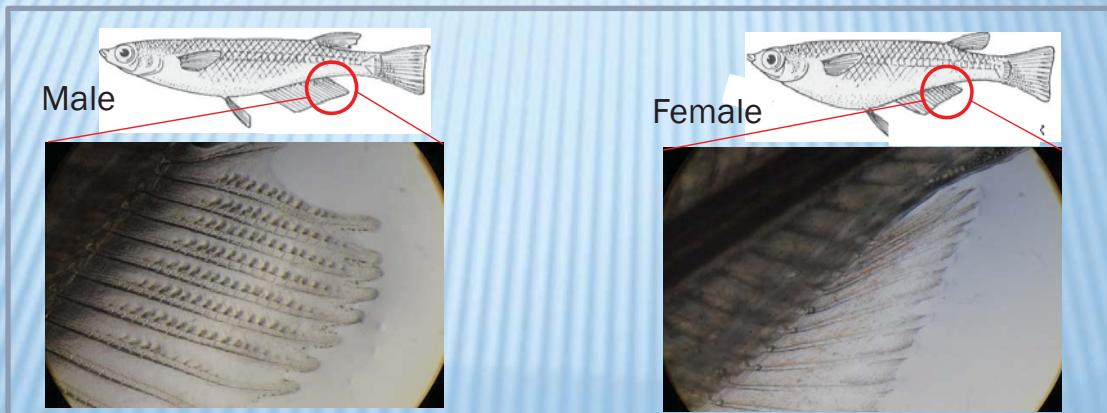
# メダカを用いた抗男性ホルモンのスクリーニング試験

## Juvenile Medaka anti-Androgen Screening Assay (JMASA)

### BIOLOGICAL BACKGROUND

#### Papillary processes on anal fin

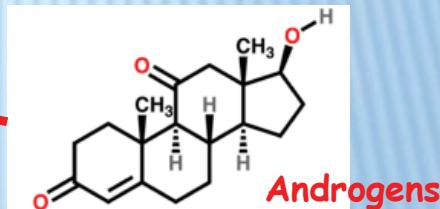
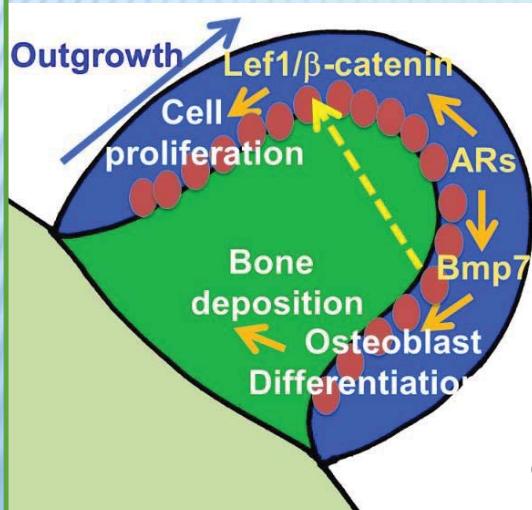
- ・メダカでは、乳頭状小突起がオスの2次性徴として現れる
- ・それは男性ホルモンの支配を受けている
- ・関連遺伝子(*Lef1, Bmp7*)が判明している



Japanese (minami) medaka (*Oryzias latipes*)

## FORMATION OF ANDROGEN-INDUCED PAPILLARY PROCESS

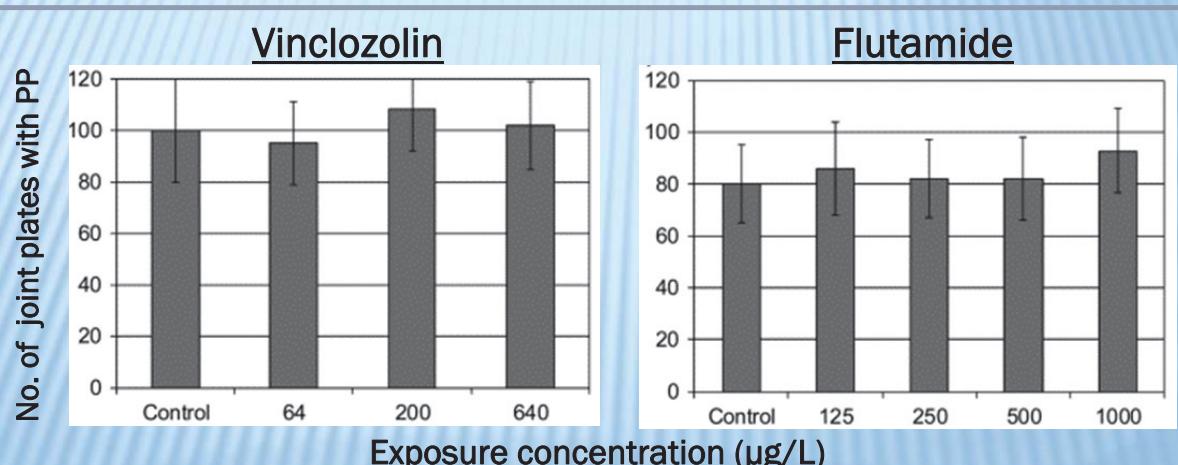
- Lef1/b-catenin は骨の周りの組織形成に関係している
- Bmp7 は骨形成に関係している
- 両方とも男性ホルモンの支配を受けている



Ogino et al. (2014). Endocrinology, 155(2), 449-62.

## Limitations of FSTRA for anti-androgen screening

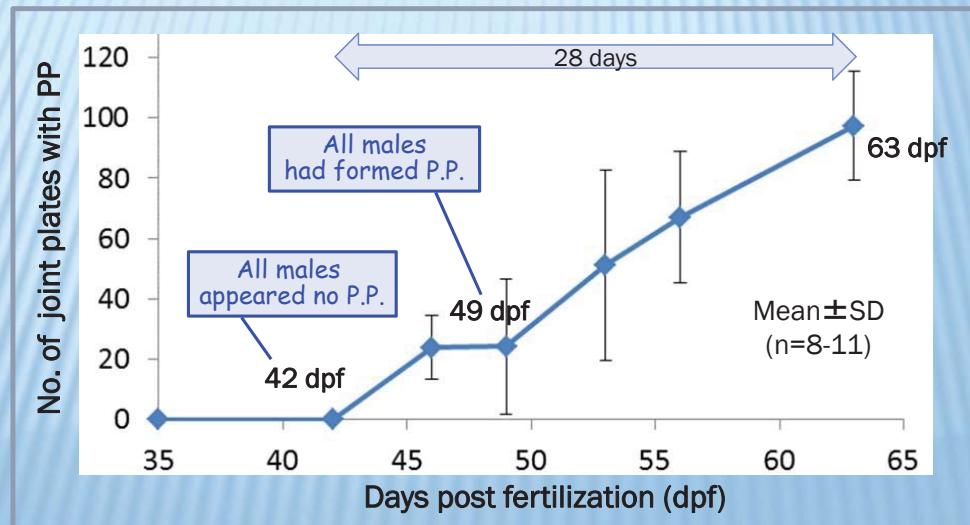
- Fish Short-Term Reproduction Assay (OECD TG229) では抗男性ホルモン作用物質の検出はできない。
- 一度形成された乳頭状小突起は、消えることがないため。



Nakamura et al. (2014). Journal of Applied Toxicology, 34, 545-553.

## Development of papillary process

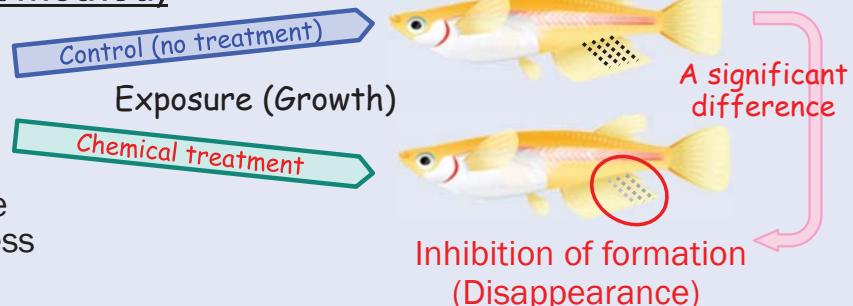
- オスのメダカで乳頭状小突起papillary process (PP) は孵化後42日齢まで観察されない(2次性徴前).
- 孵化後49日齢では全ての雄メダカで乳頭状小突起が観察された.
- PPの発達は、餌、水温、生物系統などの諸条件で変動する(グラフはNIES-R系統の場合のデータを示している).



## 新しい試験法のコンセプト

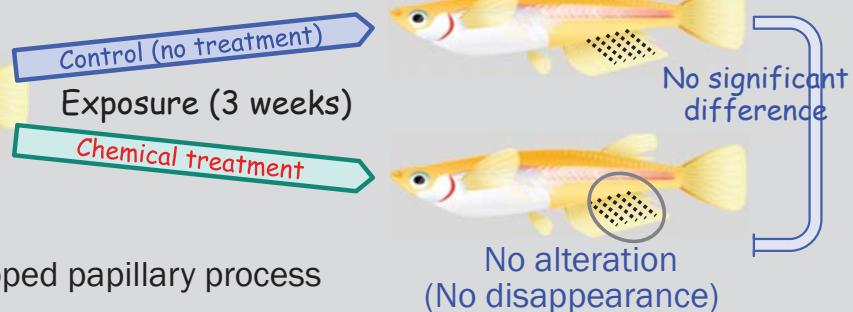
### JMASA (New test method)

**Juveniles**  
 - sexually immature  
 - no papillary process

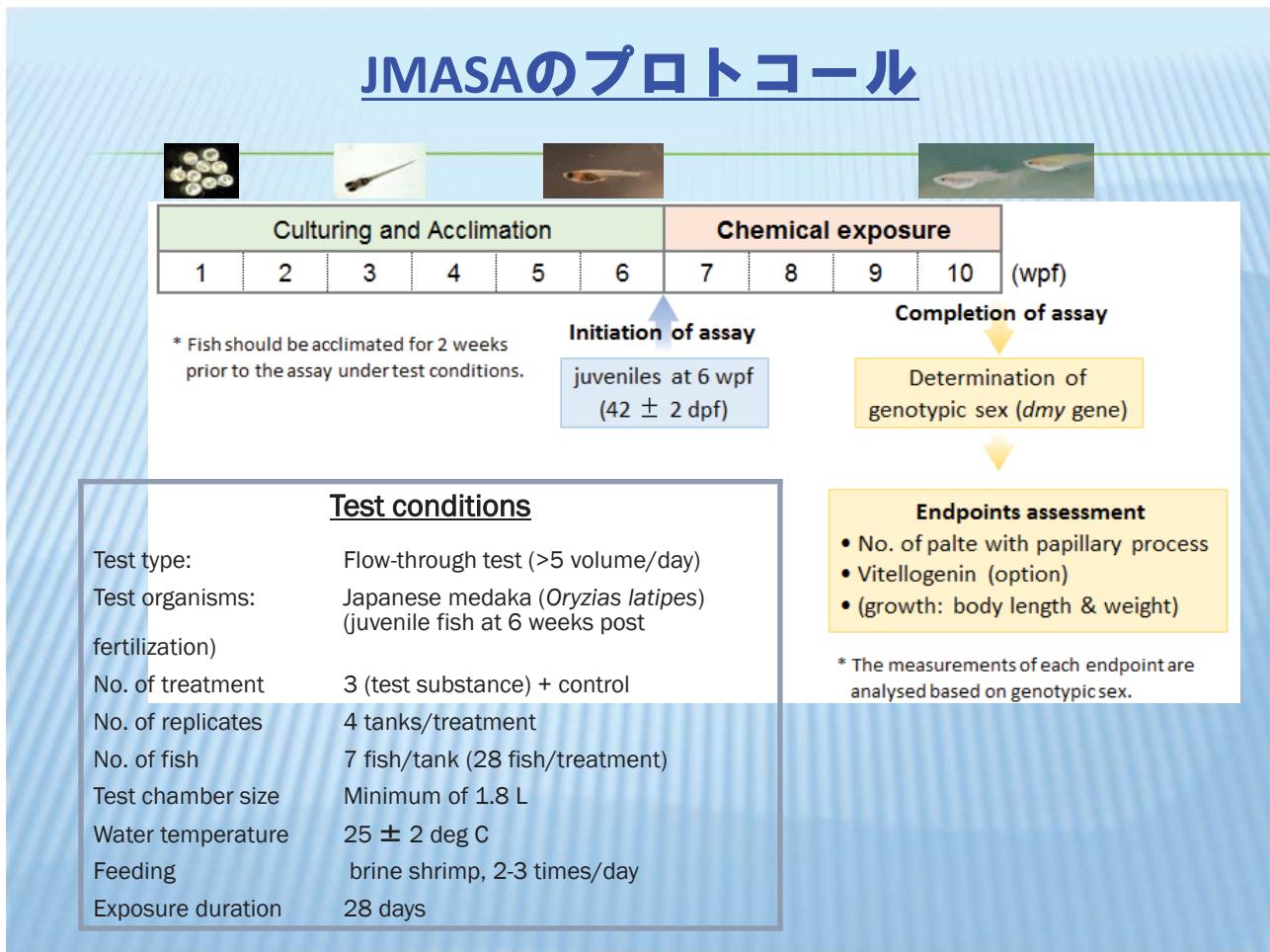


### FSTRA (TG 229)

**Adult males**  
 - sexually matured  
 - sufficiently developed papillary process



## JMASAのプロトコール



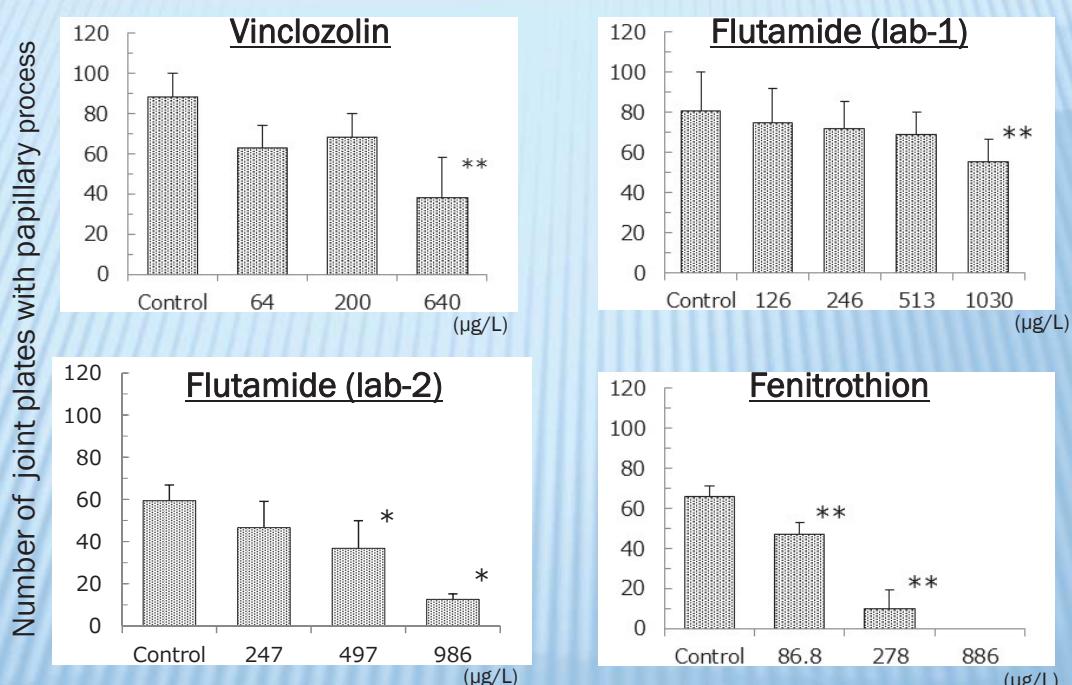
## JMASAの概要

- JMASAでは、2次性徴前の幼若メダカを用いて、28日間曝露したのちに乳頭状小突起の数を数える。
- 乳頭状小突起をもつ節板数を数える。ビテロジェニンも測定する。
- 一つのタンクに7個体入れ、繰り返し数は3とする。TG229を参考にしている。
- 遺伝的な性は*dmy* geneを測定する。
- 男性ホルモンの合成、代謝、レセプター結合等を阻害する化学物質を検出できる。
- ビテロジェニンも測定しているため、女性ホルモンのアゴニスト、アンタゴニストについても検出できる

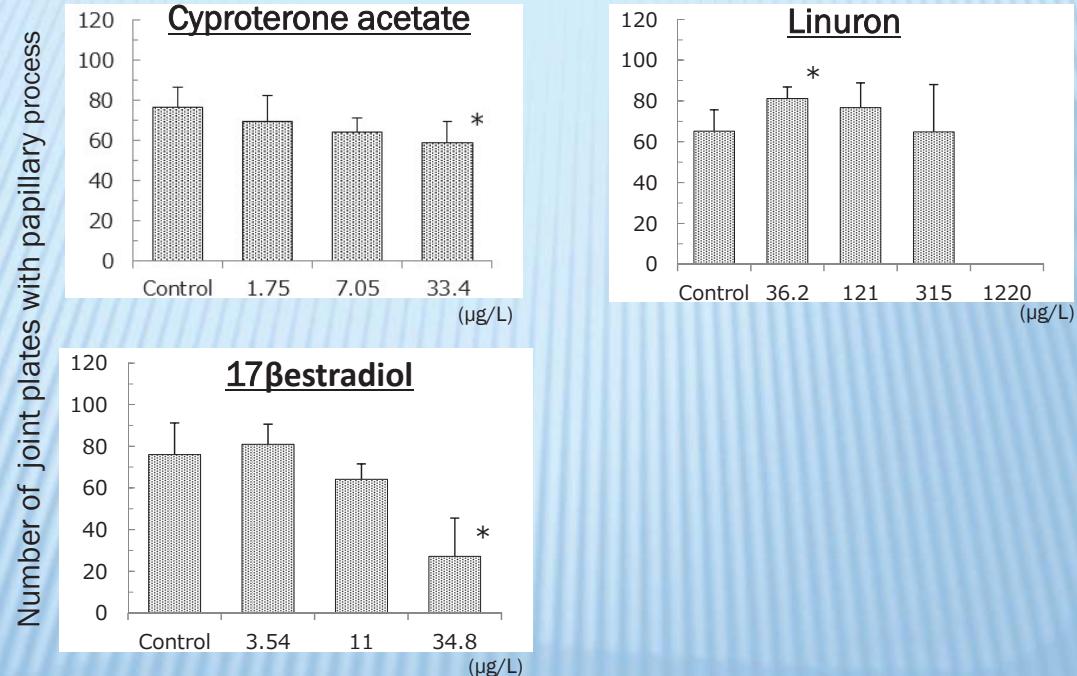
## Validation and optimization

- 2つのラボにて、JMASAを用いて、抗アンドロゲン、エストロゲン、ネガコンについてのバリデーションを行っている。
- バリデーション試験の目的は、この試験法の有効性、限界、再現性を明らかにし、プロトコールを作成することにあった。
- 抗アンドロゲンの候補物質として
  - ✓ Flutamide
  - ✓ Vinclozolin
  - ✓ Fenitrothion
  - ✓ Cyproterone acetate
  - ✓ Linuron
- バリデーション試験の時には、 $17\beta$ -estradiol (reference estrogen) と sodium dodecyl sulfate (negative substance) も用いられた

## Results of validation studies (1)



## Results of validation studies (2)



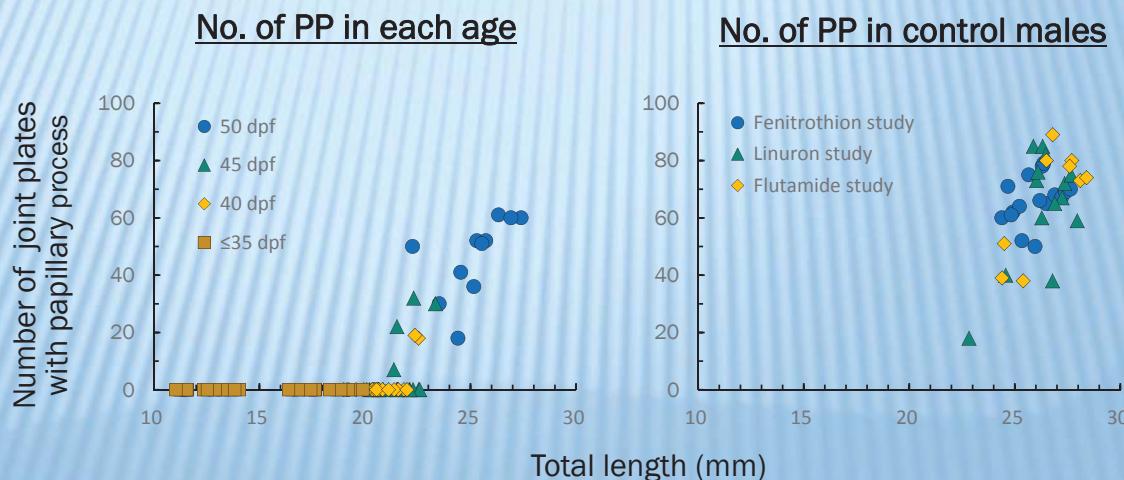
\*In linuron study, overt toxicity with more than 60% mortality was observed at 1220 µg/L.

## Discussion and consideration

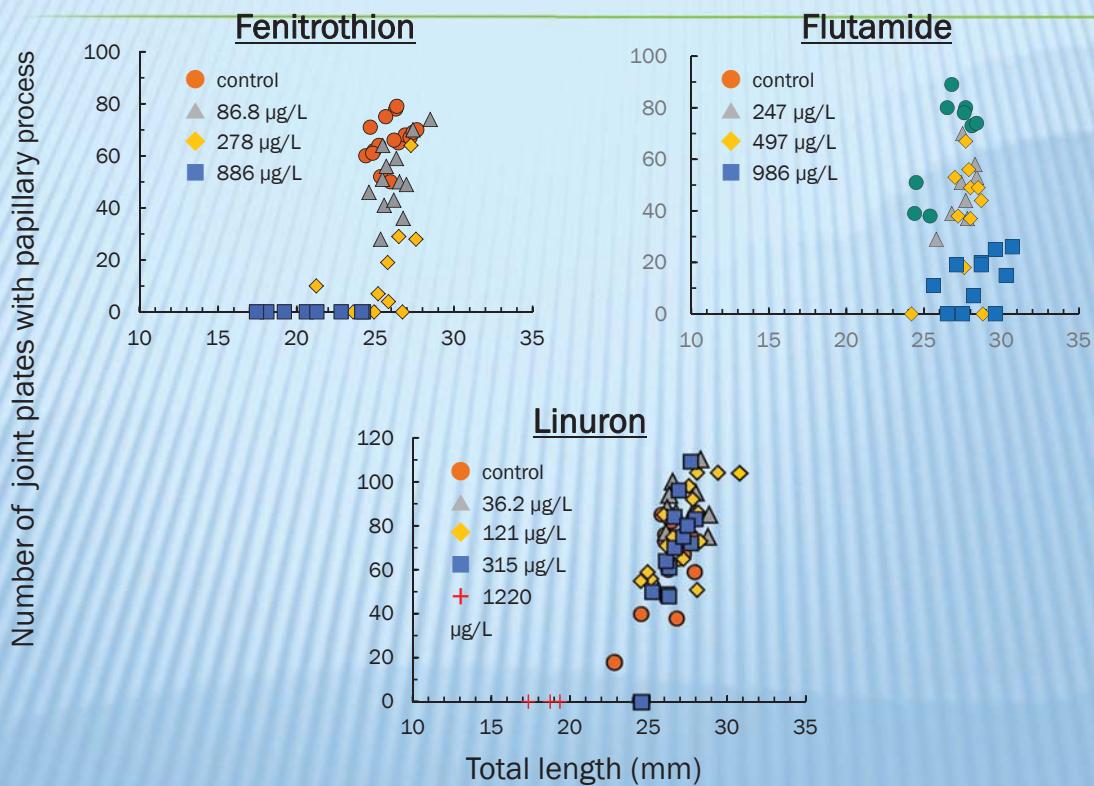
- Linuron以外のすべての物質で JMASA の抗アンドロゲン作用の検出が確認された。
- フルタマイドでラボ内再現性が確認され現在のJMASAプロトコールの有効性が検証された。
- Fenitrothionとlinuronでは、最高濃度区でPPが誘導されなかったが、一般毒性によるものと考えられる
- Fenitrothionでは、中濃度で生長阻害があり、PPの誘導は成長と関係しているものの、生長阻害を受けていない濃度でもPP発生の遅延があった
- Linuronについては、さらなる検討が必要と思われる。
- ただし、JMASAは抗アンドロゲン検出試験法として有用と考えられる。

## Relation between growth and PP formation

- 遺伝的雄メダカにおける、孵化後40-45日齢の尻ビレの papillary processes (PP)数は日齢に応じて増えていく
- PP数と成長とは相関がある



## Relation between total length and no. of PP



## Work plan

### 2017-2018

バリデーション試験が行われた。

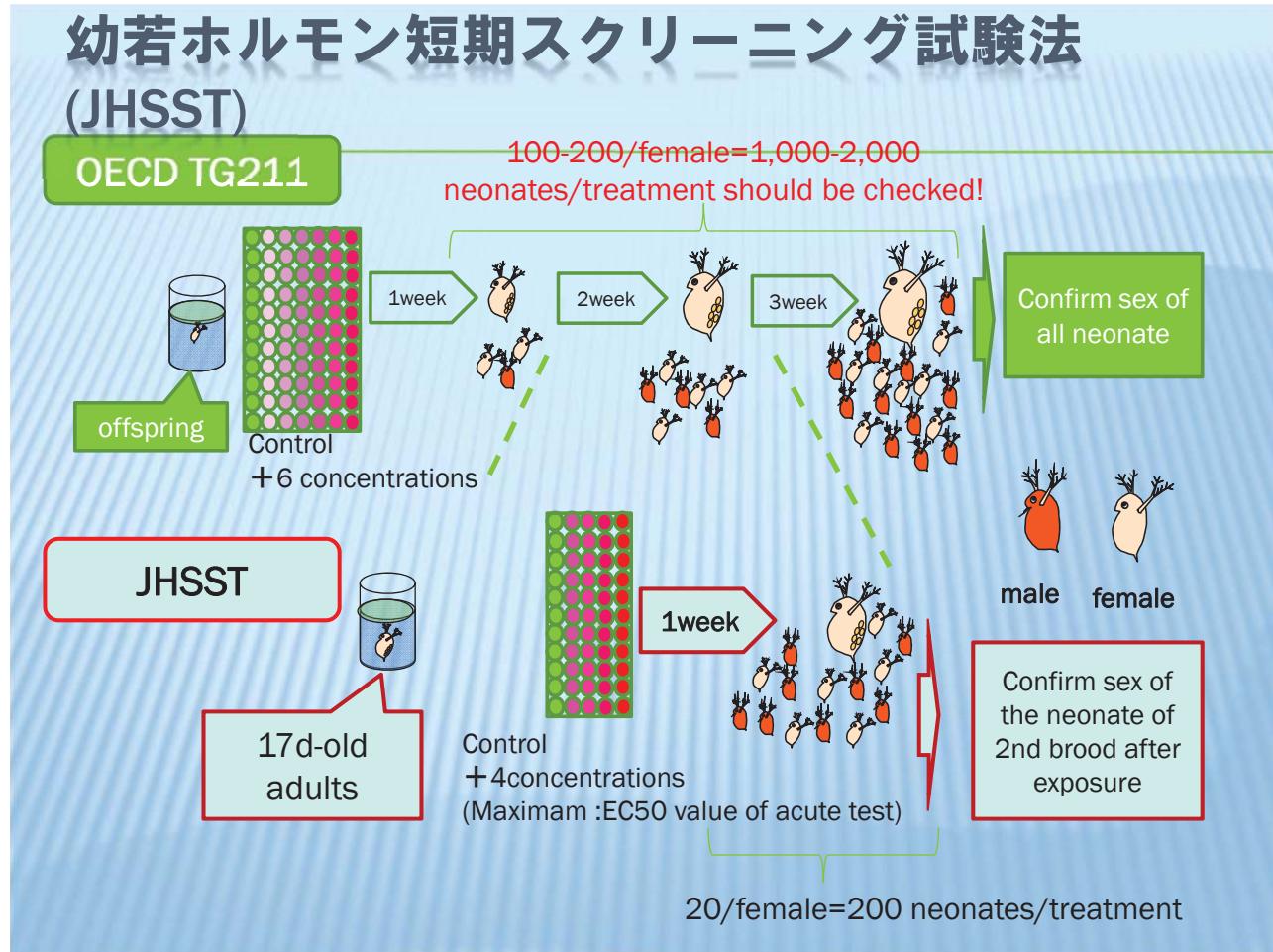
- ✓ Vinclozolin, an anti-androgenic substance (to assess an inter-laboratory reproducibility)
- ✓ Sodium lauryl sulfate, a (suspected) negative substance

### 2018

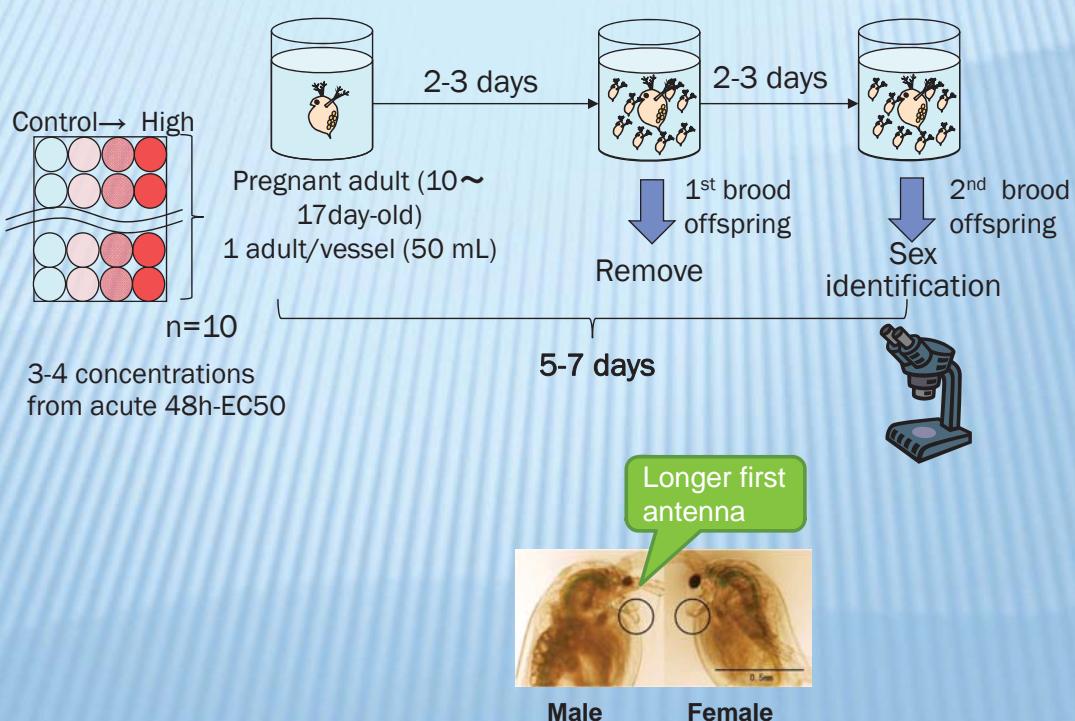
バリデーション試験のレポートを提出(2019)

draft ガイダンスドキュメントをOECDに提出予定

**DAPHNIA MAGNA を用いた幼若ホルモンの  
短期スクリーニング試験法の加発**



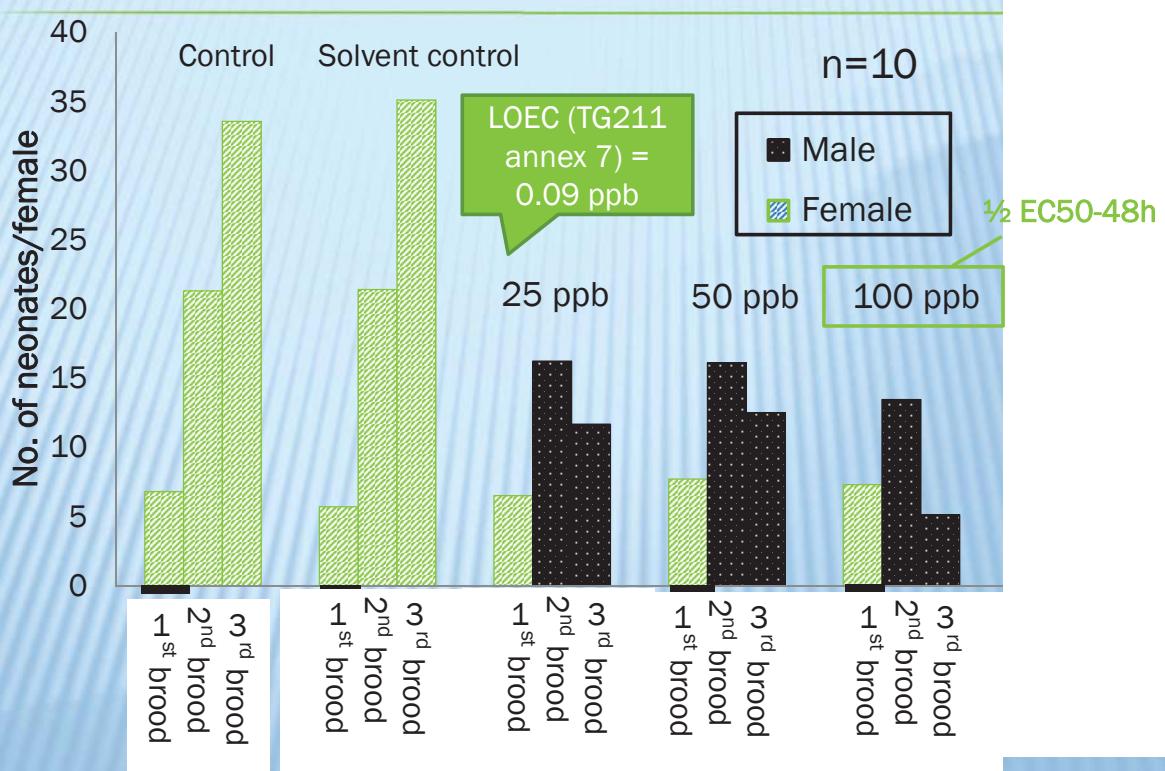
## プロトコール



## バリデーション試験

- ✖ Age of test organisms
  - + 10-17d-old female (after producing 1<sup>st</sup> brood)
- ✖ Test concentrations
  - + 4 concentrations from EC50 (TG202 immobilization test) or water solubility limit
- ✖ Test duration
  - + 5-7 days (observe 2<sup>nd</sup> brood during the test)
- ✖ Number of replicates
  - + N=10 (Following TG211) to ensure detection power

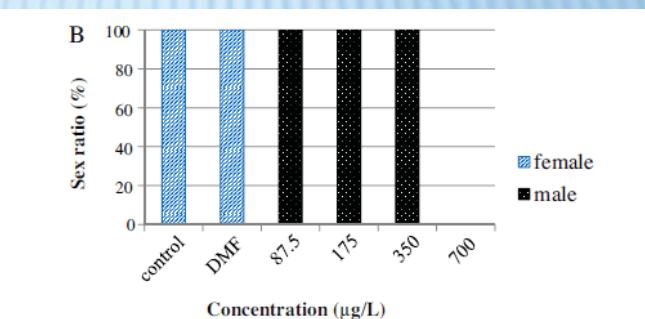
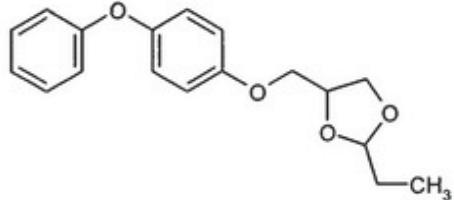
## Pyriproxyfenを用いたバリデーション試験



## 幼若ホルモンアゴニスト

### ✗ Diofenolan:

- + Insect growth inhibitor
- + STS assay
- + Two-hybrid assay (JH receptor)
- + JH responsive genes up-regulation



Abe et al., 2015 Aquatic toxicology

**Fig. 2.** Results of diofenolan with the STS assay.  
Mean number ( $\pm\text{S.E.}$ ) of offspring in the second brood exposed to diofenolan ( $n=10$ ) (A) and sex ratio (B). Nominal test concentrations. \*\* Significant at  $p < 0.01$  vs solvent control.

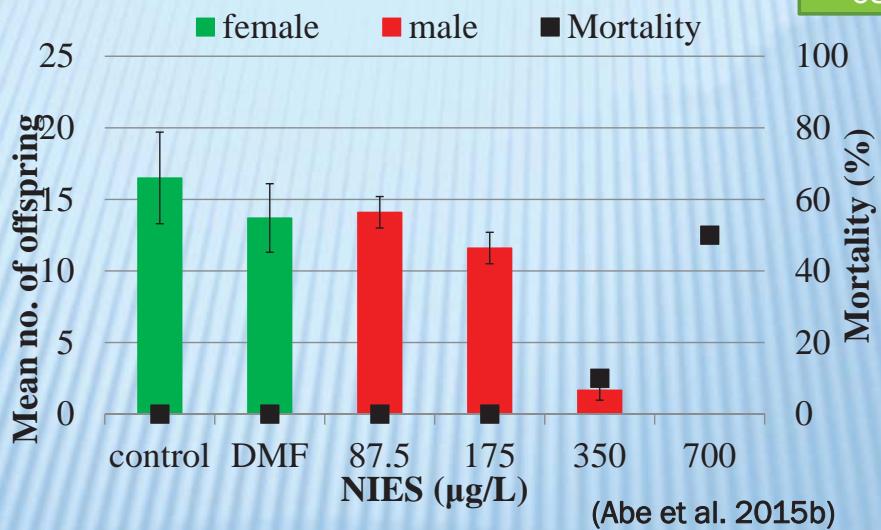
## 急性毒性試験

### 系統間差の感受性比較 Diofenolan EC50 ( $\mu\text{g/L}$ )

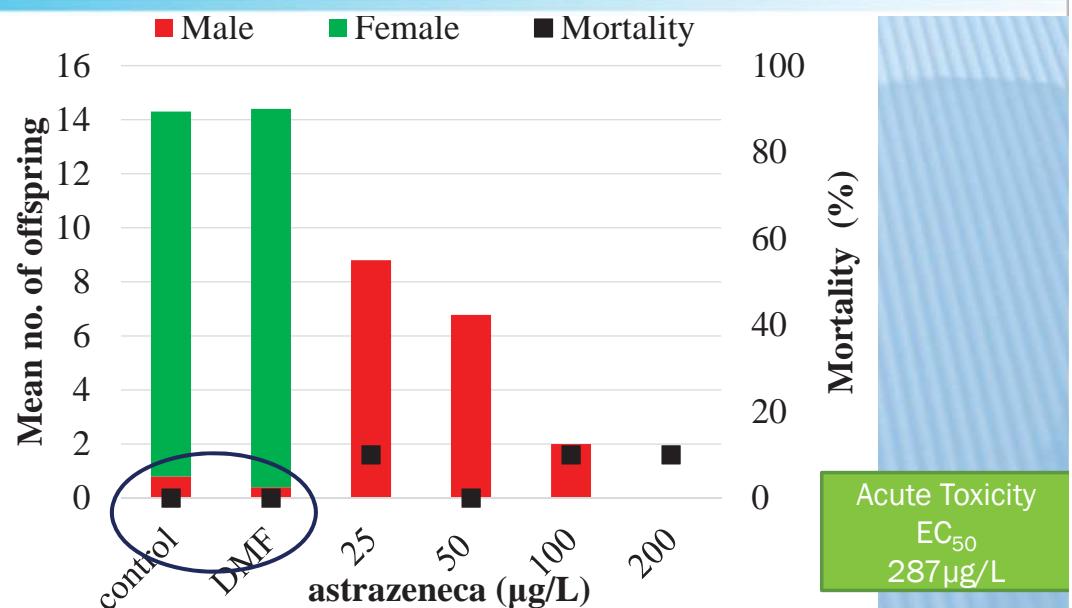
strain	EC50	95% Confidence interval
NIES	685	
UK(Astra)	287	139–713
Finland	713	583–844
Clone 5	427	328–525
Belgium	308	244–372

※NIES: Abe et al., 2015b

## Diofenolan (NIES strain)

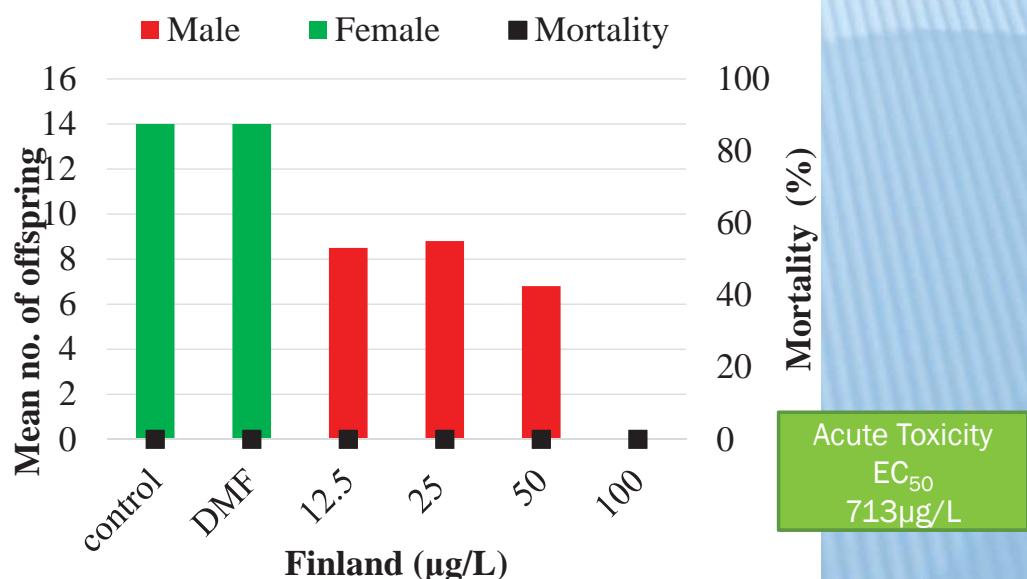


## Diofenolan (UK strain provided by AstraZeneca)



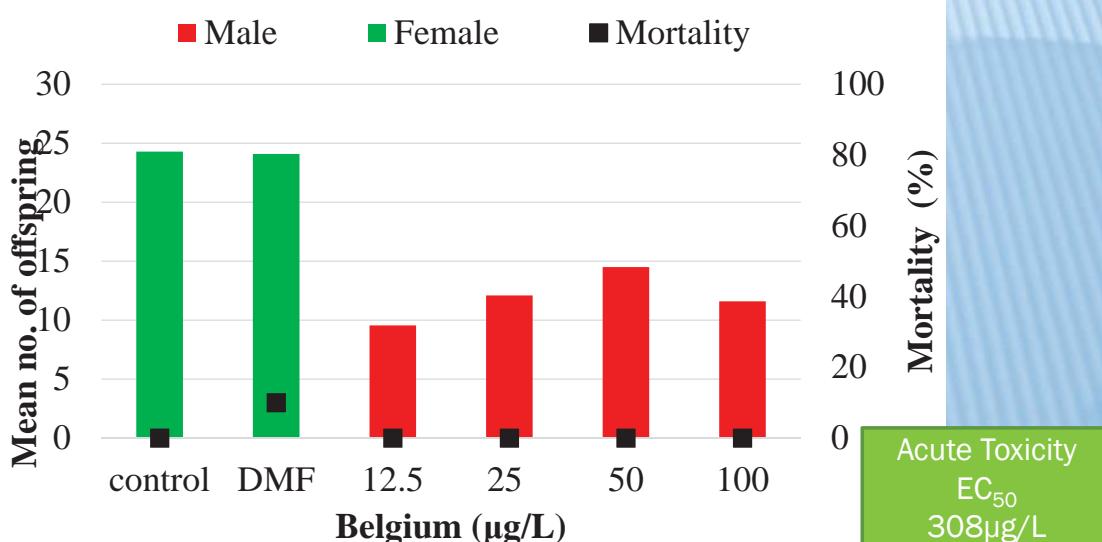
Males were induced in a control and solvent control  
More sensitive than NIES(reproduction)

## Diofenolan (Finland strain)

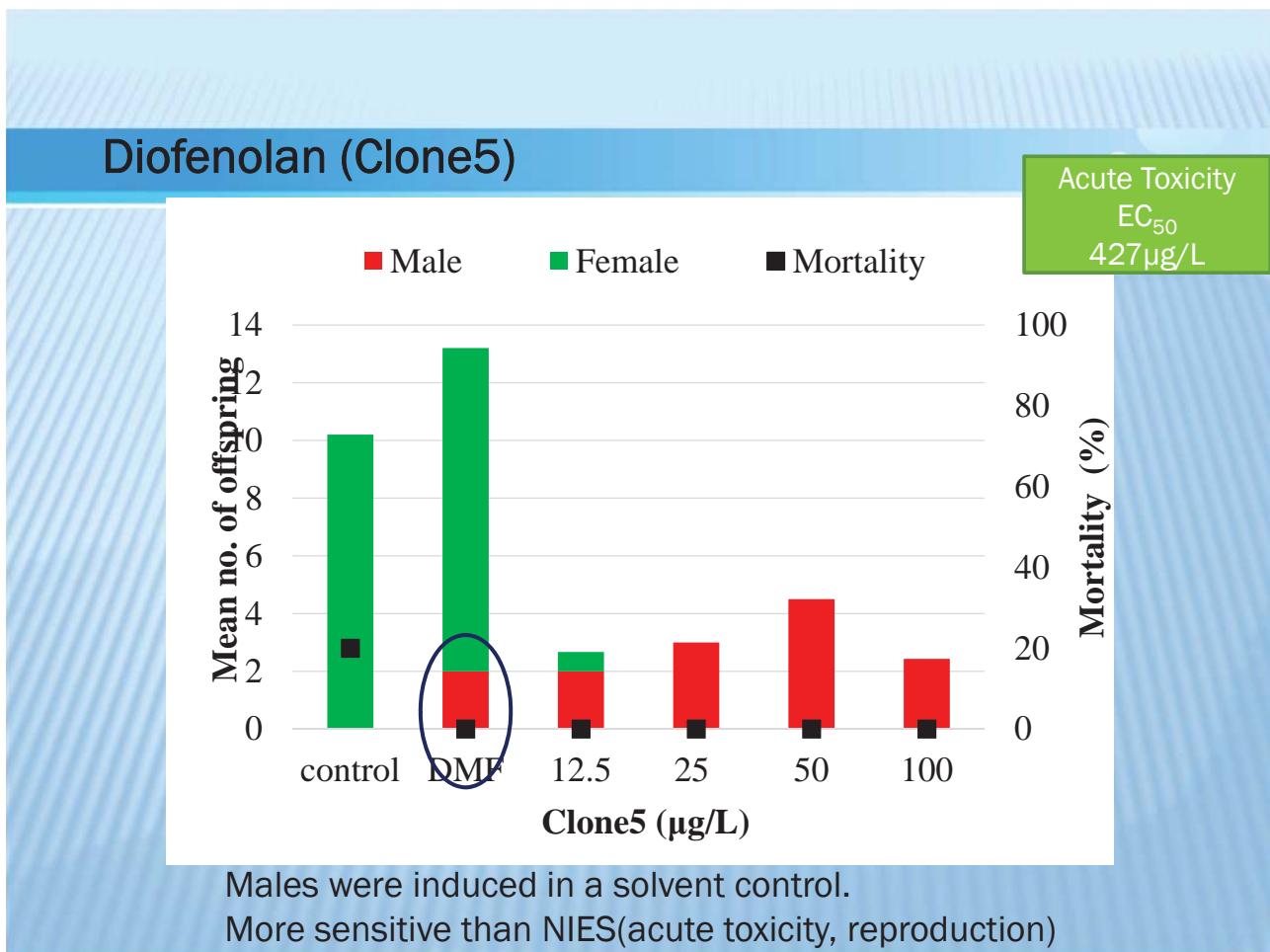


The result of the acute toxicity test is at the same level as NIES clone.  
More sensitive than NIES(reproduction)

## Diofenolan (Belgium strain ,DaphToxKit)



More sensitive than NIES(acute toxicity, reproduction)  
Similar to Clone5



## CONCLUSIONS

- ✖ 試験機関内バリデーション試験の結果、試験法の有用性が確認された。
- ✖ 短期スクリーニング試験法のプロトコールを作成中。
- ✖ 急性毒性、繁殖影響共に、ミジンコ系統間で差があることが確認できた
- ✖ 試験機関間バリデーションの時には、系統を揃えて試験を行う必要がある。

## WORK PLAN

- ✖ プロトコルを作成する。
- ✖ 試験機関間バリデーションを行う
- ✖ この試験法はあくまでスクリーニング試験法であり、確定試験法ではない。.
- ✖ バリデーション試験の協力国を求める。
- ✖ 次期WNT会議では内容的に、テストガイドラインではなく、ガイダンスドキュメントとして提案する方が良いと思われる。



# 生態毒性試験実施にあたって の留意点

2018年 3月1日 東京

3月6日 大阪



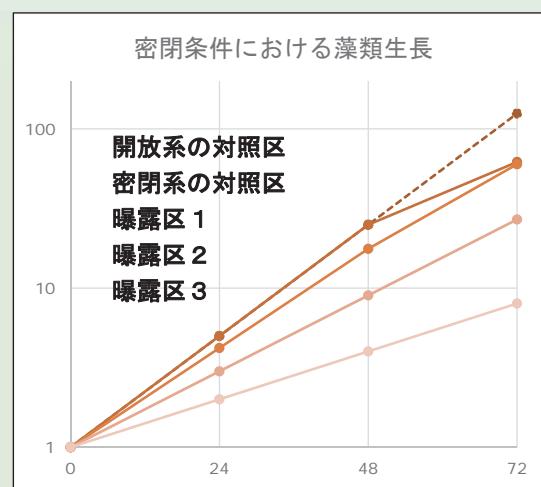
生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー

菅谷 芳雄 国立研究開発法人国立環境研究所

## 密閉系試験における毒性値は？

揮散性物質の藻類生長阻害試験は密閉条件での試験が推奨される。毒性値の算出において考慮すべきことは？

- 密閉条件ではCO<sub>2</sub>の不足により曝露期間（72時間）、対照区でも指数増殖を維持できない。
- 曝露区では、被験物質の影響で生長速度は抑制されるが、最終到達濃度は変わらない。
- 生長速度の阻害率（曝露区／対照区）は時間で違う。





## 密閉系試験における毒性値は？

対照区の生長速度の日間変動係数が35%未満であつても、生長曲線から判断して、0-48時間の生長阻害率から毒性値を算出することは妥当か？

- 密閉条件での曝露など正当な理由があれば、48時間の試験期間であっても試験は妥当。
- 毒性を正しく評価でき科学的に推奨される、手順である。

		対照区	曝露区 1	曝露区 2	曝露区 3
生物量	0時間	1	1	1	1
	24時間	5	4.2	3	2
	48時間	25	17.64	9	4
	72時間	62	60	27	8
生長速度(0-72h)		1.38	1.36	1.10	0.69
生長阻害率		-	0.8%	20%	50%
生長速度(0-48h)		1.61	1.44	1.10	0.69
生長阻害率		-	11%	32%	57%

## GLP上の試験委託者の義務とは？



GLP試験に関して、委託者はGLP試験機関に被験物質を渡す以外にどのような義務があるのでしょうか？

- 試験委託者は試験機関に被験物質に関する取得情報を提供しなければなりません。
- 化学物質GLPでは、試験機関での試資料保管義務は10年としています。そのため、届出時のデータの試験期間が10年以内であれば、GLP試験機関に、それ以後であれば届出者が詳細データを保有している可能性が高いと理解しています。
- 現在OECDで審議中の被験物質に関するドラフトガイダンスが承認されると、被験物質について義務が多くなります。

## 生態毒性試験に関する相談は？



化審法の新規化学物質の登録に際して要求される生態毒性試験について、当局に事前に相談ができます。どのような内容が多いですか？

- 化審法では、原則届出物質そのものの試験を求めるが、分解度試験の結果、届出物質は全て分解し、変化物が残留する時には、変化物の毒性試験を求めます。
- 変化物の構造が特定できない、特定できても入手できないなどの困難性が判明した段階で、当局との協議「相談」が必要となります。
- その他の「試験困難性」があり、事前相談が必要となる例もあります。

## 変化物の試験手順は？



届出物質の生分解性試験で、届出物質の全部もしくは一部が分解して変化物が生じ、残留した場合には、当該変化物の生態影響試験が必要となります。その試験手順は通常の物質とことなるのでしょうか？

### その1 【被験物質の決定】

- 生分解性試験においては、被験物質のみの系と被験物質＋活性汚泥の系それぞれで、被験物質の分解についての情報や生じた変化物を特定が求められます。
- その結果から、生態影響試験の被験物質と試験溶液の調製手順についての検討が必要となります。
- 原則として、残留した届出物質と入手可能な変化物を対象に生態影響試験が必要となります。



## 変化物の試験手順は？



届出物質の生分解性試験で、届出物質の全部もしくは一部が分解して変化物が生じ、残留した場合には、当該変化物の生態影響試験が必要となります。その試験手順は通常の物質とことなるのでしょうか？

### 【生分解試験の結果は様々なケースがある】

変化物は、	特定された	or	できない
変化物入手は	可能	or	不可能
変化物は	活性汚泥で生じる	or	水系でも生じる
変化物は	単数	or	多数

総合的に判断して、試験対象の化学物質が  
決定される。



## 変化物の試験手順は？



届出物質の生分解性試験で、届出物質の全部もしくは一部が分解して変化物が生じ、残留した場合には、当該変化物の生態影響試験が必要となります。その試験手順は通常の物質とことなるのでしょうか？

### その2 【試験溶液調製】

- 相談案件の協議・審議会の判断で、試験対象となる化学物質（被験物質）が決定する。生態影響試験は、当該被験物質に最適な手順で試験を実施する。
- 単一の物質の場合は、物理化学的性状にあった手法を選択する → 溶解限度までの試験。
- 水溶解度の異なる複数の化学物質からなる混合物 → WAFによる試験溶液調製を検討する。



# 変化物の試験手順は？



届出物質の生分解性試験で、届出物質の全部もしくは一部が分解して変化物が生じ、残留した場合には、当該変化物の生態影響試験が必要となります。その試験手順は通常の物質とことなるのでしょうか？

## その3 【被験物質濃度の測定】

対象とする化学物質に曝露されたことを示すことが重要

- 単一化学物質の場合は、通常の試験と同じ
- WAFによる試験溶液調製の場合は、物質を特定しない手法でもよい（e.g. TOC測定）。



# 被験物質の選択ルールは？



届出物質が異性体の混合物だったり、高分子化合物で分子量に幅がある場合に、生態影響試験の被験物質として適切な試験サンプルの選択に守るべきルールはありますか？

- 高分子成分を含む化合物（混合物）では、分子量1000未満成分の割合が届出の規定値より少ないサンプルは不十分であり、多いサンプルの試験を要求します。一般的に分子量800が生物膜を通過する（生物利用可能）上限と考えられているためです。
- 生態影響試験の被験物質は、魚類蓄積性試験に用いた試験サンプルと同じものであることが望ましい。
- 異性体比は、届出物質の既定値を外れないこと。異性体のそれぞれの毒性情報があつて安全側の判断できる試験サンプルを用いることは妥当（十分な根拠がある）。





## 混合物の有害性評価は？

化審法では、原則として残留した化学物質成分毎のデータを要求しますが、ある化学物質は混合物で流通し、その混合物そのものを被験物質とした試験結果がある場合には、その結果を利用できるのでしょうか？

- 混合物（成分A50%,B30%,C20%）の試験結果：  
100mg/Lまで試験生物に影響がない場合、  
成分A 50mg/L 成分B 30mg/L 成分C 20mg/Lまで  
毒性が認められないと判断する
  - 異なる混合物（成分A10%、B50%、C40%）も同様なら  
成分A 10mg/L 成分B 50mg/L 成分C40mg/Lまで  
毒性が認められないと判断する。
- 【上記2つの毒性情報から】
- 成分A30%、成分B30%、成分C40% の混合物は、 100mg/Lで毒性がないと推定される。



## 混合物の有害性評価は？

化審法では、原則として残留した化学物質成分毎のデータを要求しますが、ある化学物質は混合物で流通し、その混合物そのものを被験物質とした試験結果がある場合には、その結果を利用できるのでしょうか？

- 混合物（成分A50%,B30%,C20%）のLC<sub>50</sub>=10mg/Lであった場合、1つの成分にだけ毒性があると仮定すると、LC<sub>50</sub>値は 成分A:5mg/L 成分B: 3.3mg/L 成分C: 2mg/L と判断できる。
  - 異なる混合物（成分A10%、B50%、C40%）も LC<sub>50</sub>=10mg/Lなら  
成分A: 1mg/L 成分B: 5mg/L 成分C: 2.5mg/L
- 【上記2つの毒性情報から】
- LC<sub>50</sub>値は 成分A:5mg/L 成分B:5mg/L、成分C: 2.5mg/Lと推定される。

# 混合物の有害性評価は？



国連GHS(Global Harmonised System for Labeling and Classification)のマニュアルでは？ 化審法ではPEC/PNECのため毒性値の妥当性、専門家判断？

- 有害性推定のために十分な類似の混合物のデータが利用可能なら「つなぎの原則（Bridging Principles）」を適用
- すべての分類に考慮すべき成分について水生環境有害性データまたは分類データが利用可能なら「加算法」「加算式」の適用を提起

分類される成分の濃度(%)の合計	混合物の分類
急性 1 × M <sup>a</sup>	≥25% 急性 1
(M × 10 × 急性 1) + 急性 2	≥25% 急性 2
(M × 100 × 急性 1) + (10 × 急性 2) + 急性 3	≥25% 急性 3

急性区分の  
加算法

$$\frac{\sum Ci}{L(E) C_{50m}} = \sum_n \frac{Ci}{L(E) C_{50i}}$$

加算式=調和平均



ご静聴ありがとうございました。



ここからは、会場からのご質問をお聞きする時間です。

化審法セミナー発表スライドは、下記からダウンロードできます。

[http://www.nies.go.jp/risk/seminar\\_kashin.html](http://www.nies.go.jp/risk/seminar_kashin.html)

OECD本部サイト 優良試験所基準(GLP)関連ページ

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm>





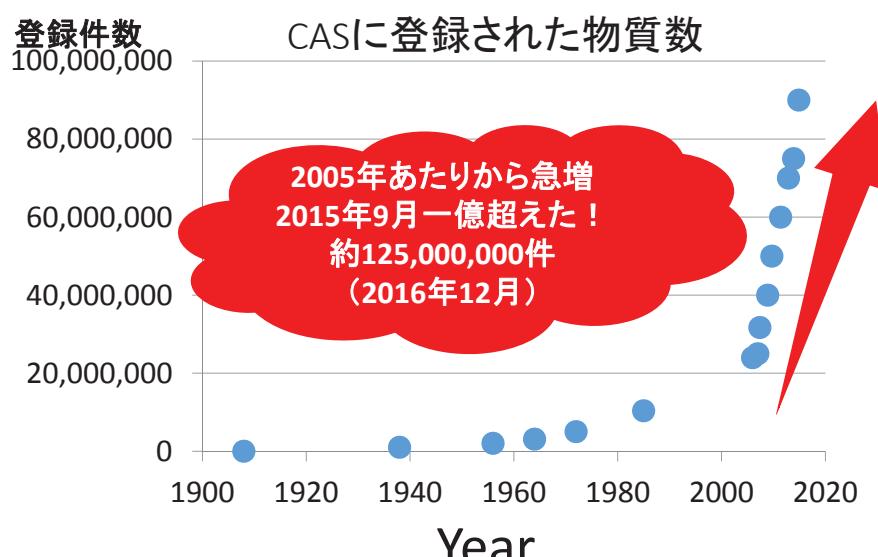
# 化学物質による生態影響の 新たな評価体系に関する研究

## 5-1556

国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター  
鑑迫典久、青木康展、林岳彦、渡部春奈  
協力  
山本裕史、古濱彩子

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

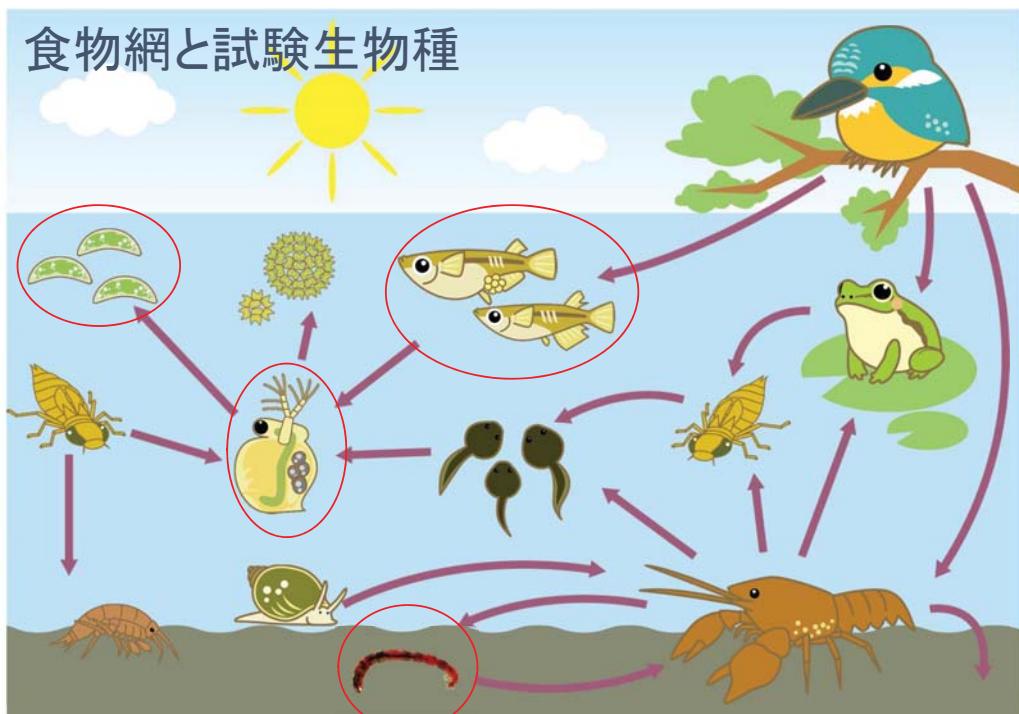
化学物質は数・量の増加に伴い、多様性も増加  
ナノマテリアル、内分泌かく乱化学物質、医薬品、農薬など  
新規機能、新作用、新動態を持つ化学物質が増えている。



現行の化審法の生態毒性試験は

- ・生態系ピラミッドから形成されている。
- ・全ての試験の重みづけはほぼ同等
- ・化学物質の性質による生態試験の取捨選択は無い

### 食物網と試験生物種



### 背景：生態影響試験法の再考視点

- ・長期・多世代影響の懸念 ⇒ **サブテーマ1**

世代間移行、母体影響、遺伝蓄積、持続可能な生態系保全

- ・多様な生物を用いた守備域の補完 ⇒ **サブテーマ2(1)**

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

- ・特殊な物性・作用を持つ新たな化学物質 ⇒ **サブテーマ2(2)**

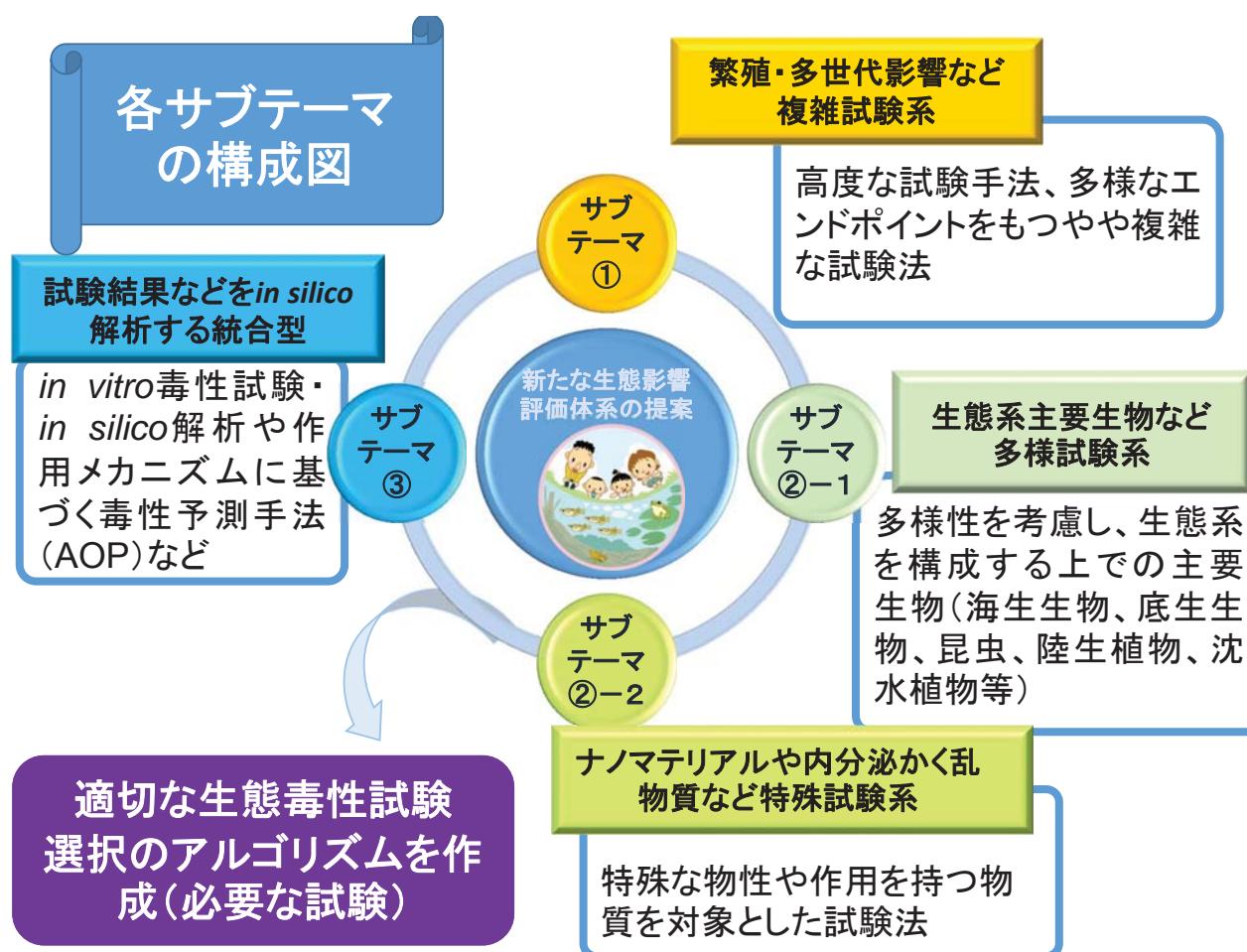
急性毒性は無いが慢性毒性がある（摂餌・交尾行動、受精、産卵）化学物質が存在～～～ナノマテリアル、内分泌かく乱化学物質、医薬品、農薬、健康食品、レアメタル

- ・*in vitro*試験・*in silico*解析・AOP ⇒ **サブテーマ3**

効率の良い化学物質管理システム、動物愛護

- ・サブテーマ1～3を統合して試験体系の再構築 ⇒ **29年度全員**

迅速性、経済性、科学的な妥当性を考慮して統合アルゴリズムの提案



### サブテーマ1：高度(繁殖・多世代)試験の開発

(1) 多世代影響(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)

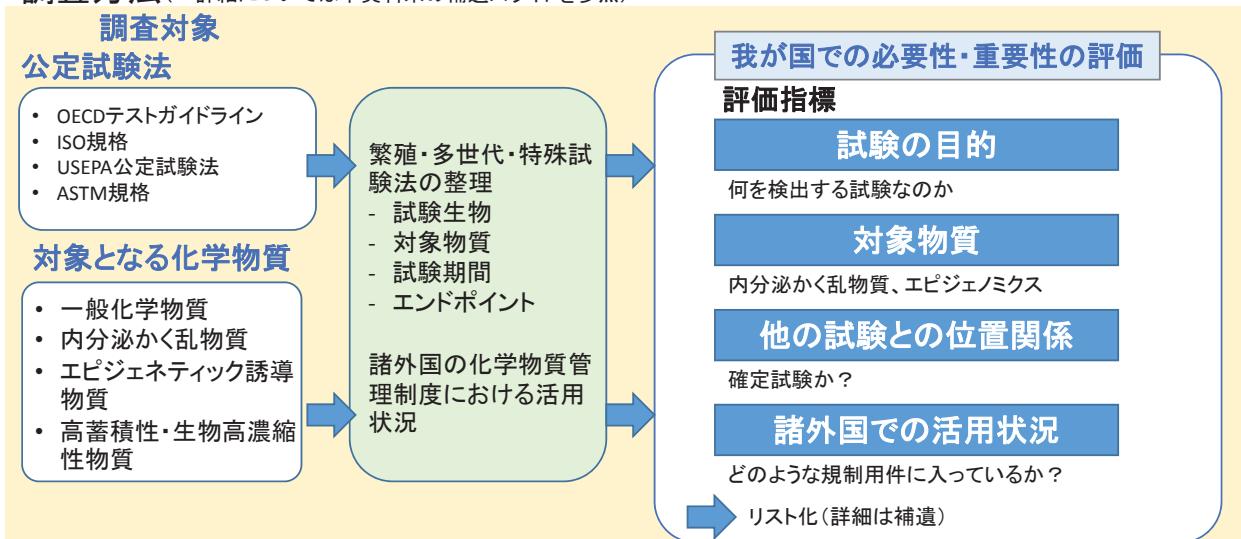
(2) 生物のライフイベント時の特異的な影響を捉える

H27年度は、我が国における今後の化学物質管理での使用を見据えて：

- 公定法のある試験法の特徴・期間・世代数・用途の整理
- 諸外国の化学物質管理制度における活用状況の調査

→ 我が国での必要性・実行可能性・重要性を評価した

調査方法 (\*詳細については本資料末の補遺スライドを参照)

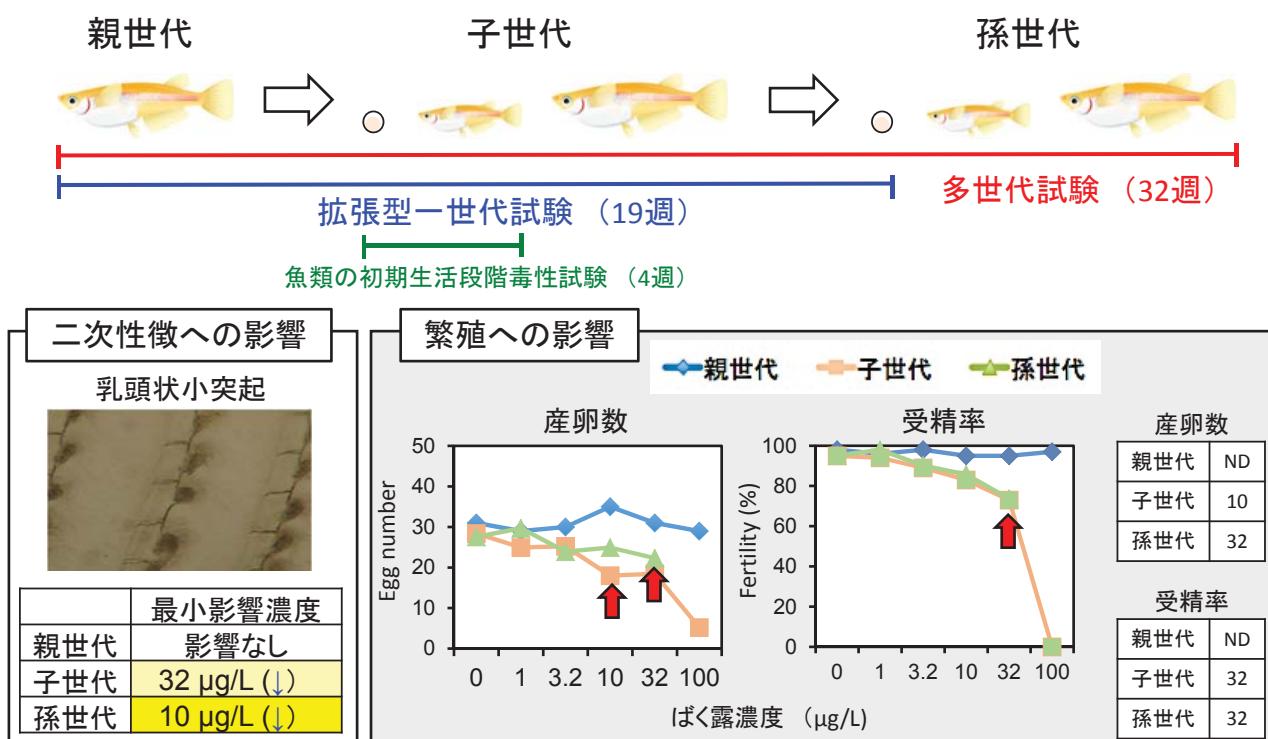


## 長期かつ多世代の影響を評価する試験法の概要

生物分類	試験生物	試験法名	試験法番号	試験期間	主なエンドポイント
魚類	メダカ	MEOGRT (Medaka Extended One Generation Reproduction Test)	OECD TG240	19週間 F0(成魚)→F1(卵→成魚)→F2(卵→仔魚)	繁殖、生死、成長、ビテロジエニン、二次性徴
	ファットヘッドミノー	Fish Lifecycle Toxicity Test (FLCTT)	OPPTS 850.1500	最短で次世代の同じ成長段階まで(卵から卵まで)	繁殖、生死、成長、ビテロジエニン、二次性徴
	ゼブラフィッシュ	ZEOGRT (Zebrafish Extended One Generation Reproduction Test)	OECD SPSF (開発中)	未定	繁殖、生死、成長、ビテロジエニン
鳥類	ウズラなど	Avian Two-Generation Test (ATGT)	OECD Draft TG	F1(繁殖前)→F2	繁殖、生死、成長等
両生類	アフリカツメガエル	The Larval Amphibian Growth and Development Assay (LAGDA)	OECD TG241	119日	生死、成長、外観、甲状腺・生殖腺・腎臓の病理組織学的解析、肝臓体指数、性比、ビテロジエニン
甲殻類	ミジンコ	Two-Generation Reproduction Test	リングテスト実施中	31-36日	繁殖、生死
	アミ	Life-Cycle Toxicity Tests	ASTM E1191-03a	供試個体がすべて死亡するまで	生死、成長
	カイアシ	Life-Cycle Toxicity Tests/Copepod Reproduction and Development Test	OECD Draft guidance document	36日	繁殖、生死、成長
昆虫	ユスリカ	Sediment Water Chironomid Life Cycle Toxicity Test	OECD TG 233	44日	繁殖、生死、成長、羽化
環形動物	ゴカイ	Life-Cycle Toxicity Tests	ASTM E1562-00	10日～4週～3ヶ月(生物種による)	繁殖、生死
軟体動物	巻貝	Mollusc Full Lifecycle Assays	OECD SPSF (開発中)	56日(暫定案)	繁殖、生死、成長

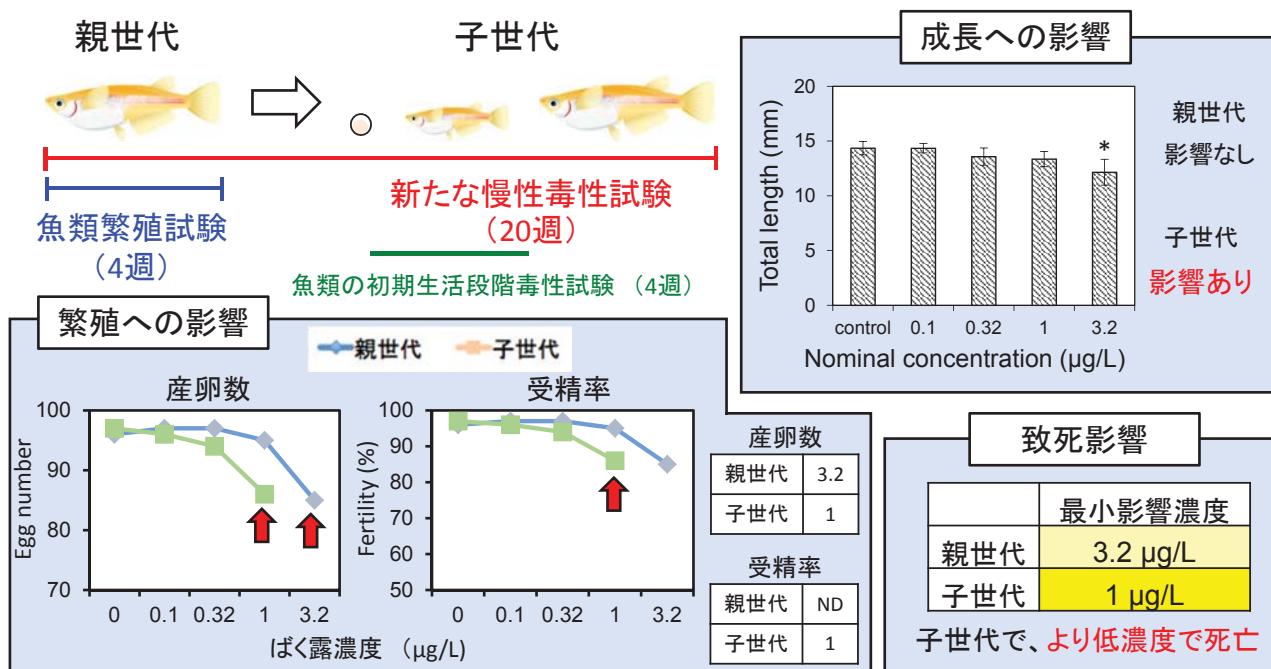
## 結果1：長期・多世代試験法の開発

拡張型一世代試験 (MEOGRT) から多世代試験の提案 (4-NP)



## 結果2：特殊なエンドポイントを検出する試験法の開発

母体からの影響を調べる試験の提案 (TPT ; トリフェニルスズ)



### サブテーマ2: *in vivo* 試験の充実化

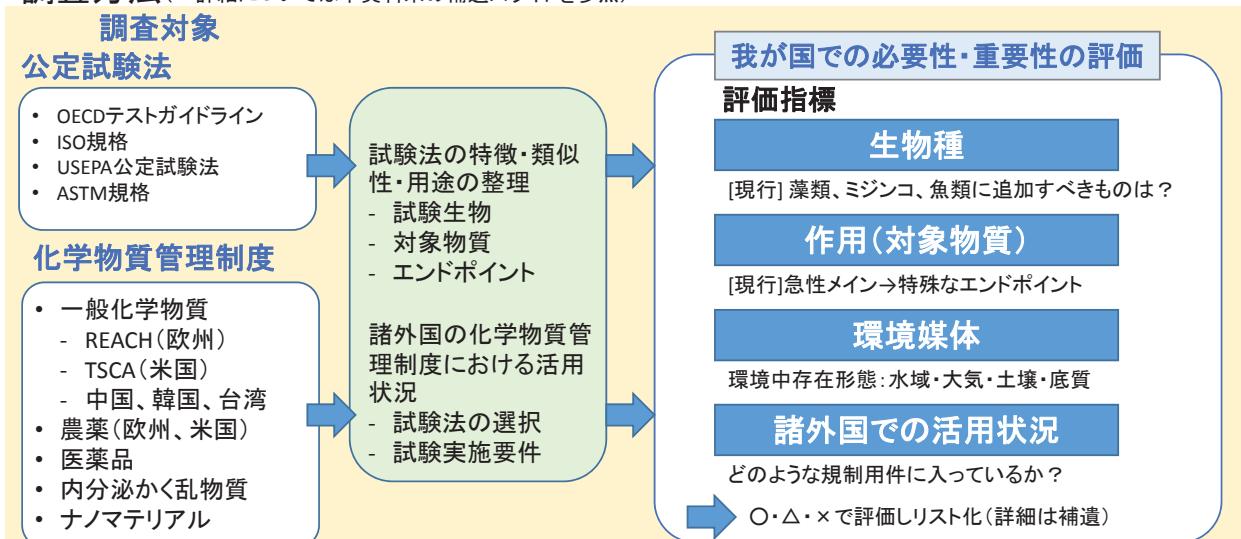
- (1) 生態系を構成する主要生物を用いた試験法の研究
- (2) 特殊な物性や作用を持つ物質を対象とした評価法の開発

H27年度は、我が国における今後の化学物質管理での使用を見据えて：

- 公定法のある試験法の特徴・類似性・用途の整理
- 諸外国の化学物質管理制度における活用状況の調査

→ 我が国での必要性・実行可能性・重要性を評価した

調査方法 (\* 詳細については本資料末の補遺スライドを参照)



## サブ2結果：in vivo試験の現状の整理と我が国での重要度の評価

### 評価指標

<b>生物種</b>	[現行] 淡水藻類・ミジンコ・魚類 →異なる生態(生理活性、食餌形態、生息場)、進化系統の生物は?
<b>作用(対象物質)</b>	新たに評価したい作用(対象物質)が検出可能か? →難溶性物質、医薬品、農薬、ナノマテリアル、内分泌かく乱作用など
<b>環境媒体</b>	環境中でどこに存在するか? <ul style="list-style-type: none"><li>土壤や底質にも多く存在→水域だけではなく、土壤と底質中の生態リスク評価が必要。</li><li>淡水域&lt;海水域→海産生物を用いた試験が必要。</li></ul>
<b>諸外国での活用状況</b>	多くの規制制度で利用されているのは?

優先評価化学物質315種の環境中分布予測の内訳



### 試験の必要性、重要度のリスト例(詳細は補遺)

生物分類	試験生物	対象毒性	試験法	国内導入状況	導入の必要性・重要度			
					生物種	作用	環境媒体	諸外国での活用
土壤生物	陸生植物	慢性	OECD TG208, 227等	×	○	○	○ 土壤	○
	節足動物 トビムシ	慢性	OECD TG226, 232	×	○	○	○ 土壤	△
	環形動物 ミミズ	急性/ 慢性	OECD TG207, 220, 222等	×	○	○	○ 土壤	○

### わが国での実行可能性について検討する

土壤生物

底生生物

海産生物

## サブ2結果: 土壤生物を用いたin vivo試験の開発

### (1)高等植物の発芽発根試験



- 発芽・発根試験(OECD TG208など)
- 植物活力試験(OECD TG227など)

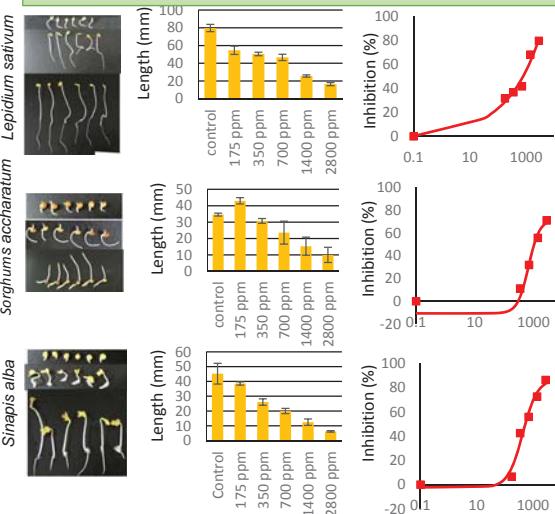
#### 種の入手・発芽率の確保



ばく露方法  
・人工土壤  
・ゲル培地



#### 基準物質(ホウ酸)による本試験法の評価



#### 根伸長阻害率(ホウ酸 714ppm)の比較

Phytotestkit (MictoBioTest, Inc.)	平均根伸長 阻害率(%)	許容範囲(%)
L. Sativum	45	28-62
S. alba	44	22-65
S. saccharatum	30	9-52

本試験	平均根伸長 阻害率(%)	95% 信頼区間
L. Sativum	47.9	32.2-51.3
S. alba	48.5	40.1-58.3
S. saccharatum	27.3	20.4-37.1

## サブ2結果: 土壤生物を用いたin vivo試験の開発

### (2) ミミズを用いた毒性試験

#### 諸外国における試験法の比較



区分	試験法	試験期間	生物種	曝露方法	エンドポイント
急性	OECD TG207	14日 (3日)	<i>E. fetida</i> (シマミミズ)	土壤添加 (簡易法有り)	致死
	ISO 11268-1	14日	<i>E. fetida</i>	土壤添加	致死
	ISO 17512-1	2日	<i>E. fetida</i>	土壤添加	土壤中生息能
亜慢性	OCSPP.850.3100	28日間	<i>E. fetida</i>	土壤添加	致死, 体重減少
慢性	OECD TG220	42日	<i>E. albidus</i> (ヒメミミズ)	土壤添加	繁殖
	OECD TG222	8週間	<i>E. fetida</i>	土壤添加	繁殖
	ASTM E1676-12	28日間	<i>E. fetida</i>	土壤添加	生死, 繁殖等
	ISO 16387	42日	<i>E. albidus</i>	土壤添加	繁殖

#### 化学物質管理制度における試験実施要件

→ まず急性毒性試験から検討

- REACH: 数量段階に応じて要求試験変化。ミミズ試験は陸生生物への影響として $\geq 100\text{t}/\text{y}$ で急性毒性(OECD TG207等),  $\geq 1000\text{t}/\text{y}$ で慢性毒性(OECD TG222等)がそれぞれ要求。
- 欧州医薬品: 段階的なリスク評価により各種試験が要求。Phase II -Bの高次評価時に、ミミズ急性毒性(OECD TG207)が要求される。
- TSCA: 所有データを基に化学物質の特性より化学物質毎に必要試験を要求

## サブ2結果: 土壤生物を用いたin vivo試験の開発

### (2) ミミズを用いた毒性試験

#### 1) ミミズを用いた生態毒性試験法の情報収集

- 土壤生物としてのミミズを用いた生態毒性試験の意義・位置を整理する。また既存のミミズ毒性試験法間の違い(目的, 特徴など)を明らかにし, 試験条件(試験期間, 曝露方法, エンドポイントなど)の差異を整理する。
- 試験推奨種(主にヒメミミズおよびシマミミズ)に関する情報(生態, 入手の仕方, 飼育方法など)を収集する。

#### 2) 飼育方法, 試験法に関する検討事項

- シマミミズの適切で安定的な飼育について, OECD TG207等を参考にしつつ調査・検討する。
- シマミミズを用い, OECD TG207を参考に, 人工土壤添加法による標準化学物質(クロロアセトアミド等)の急性毒性試験を実施し, 試験方法を整理する。また, 試験実施の留意点をまとめること。
- OECD TG207に示されている簡易(スクリーニング)法(ろ紙法)の有用性を検討する。
- OECD TG207を参考にしたミミズ急性毒性試験法手順書案を作成する。

#### 3) 実験計画

項目	11月	12月	1月	2月
1)	1 調査	調査	調査・まとめ	
	2	調査	調査・まとめ	
2)	1 調査・検討		検討	
	2 計画・試験実施	試験実施	試験実施・まとめ	
	3 計画・試験実施	試験実施	試験実施・まとめ	
	4		手順書作成	
報告書			報告書作成	



## サブ2結果：底生生物を用いたin vivo試験の開発

## (3) ヨコエビを用いた底質毒性試験

For marine/estuarine

## 諸外国における底生生物を用いた試験法の比較

急性

亜慢性

慢性

	ID	Species	Endpoint	Test duration	Exposure type
OECD	218	<i>Chironomus sp.</i> ユスリカ	Survival, growth, emergence	28d	Spiked sediment, static
	219	<i>Chironomus sp.</i>	Survival, growth, emergence	28d	Spiked water+sediment, static
	225	<i>Lumbriculus variegatus</i> オヨギミミズ	Biomass, reproduction	28d	Spiked sediment, static
	233	<i>Chironomus sp.</i>	emergence, sex ratio, reproduction	44d	Spiked sediment/water, static
	235	<i>Chironomus sp. (first instar)</i>	Immobilization	2d	Water-only, static
	239	<i>Myriophyllum spicatum</i> 沈水植物	shoot length, weight	14d	Spiked sediment/water, semi-static, static
OCSP P850.	1020	<i>Gam</i> ヨコエビ (water amphipod)	Survival	4d	Water-only, static
	1735	<i>Hylella azteca</i> ヨコエビ ユスリカ	Survival, growth	10-28d	Spiked sediment, static/semi-static
	1740	marine or estuarine amphipod	Survival (, reburrowing capability)	10-28d	Spiked sediment, static/semi-static
	1790	<i>Chironomus sp.</i> ユスリカ	Survival, growth	14d	Spiked sediment/water
	1800	Bu おたまじやくし	Survival, sub-lethal, growth	30d	Spiked sediment
ISO	14371	<i>Heterocypris incongru</i> カイミジンコ	Survival, growth	6d	Spiked sediment/water, static
	16303	<i>Hylella azteca</i> ヨコエビ	Survival, growth	14/28d	Spiked sediment/water, static/semi-static
	16712	marine or estuarine sediment-dwelling amphipod	Survival, reburrowing capability	10d	Spiked sediment, static
	16191	<i>Myriophyllum aquaticum</i> 沈水植物	Growth	10d	Spiked sediment, static
ASTM	E1367-03	marine or estuarine sediment-dwelling amphipod	Survival, reburrowing capability	10d	Spiked sediment, static
	E1562-00	Polychaetous Annelids ゴカイ	Survival(F0 & F1 embryo), reproduction	10d-3mon	Spiked sediment, semi-static
	E1611-00	Polychaetous Annelids	Survival, growth	28d	Field collected sediment, static
	E1706-05	<i>Hylella azteca</i> ヨコエビ ユスリカ	Survival, growth	10d	Spiked sediment, static/semi-static

## サブ2結果：底生生物を用いたin vivo試験の開発

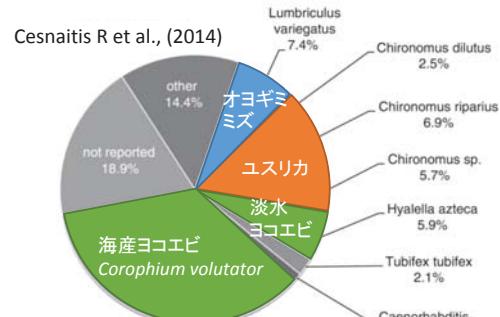
## (3) ヨコエビを用いた底質毒性試験

\*ECHA Guidance R.7B, section R.7.8.12.2

- ・ 欧州ECHAリスク評価ガイドライン\*：異なる生息場、食餌形態、分類、生活段階の底生生物の慢性毒性値を優先的に用いる
  - ・ 入手可能な慢性毒性値の数によって不確実係数を選択
  - ・ OECDテストガイドライン：ユスリカ(TG218, 233)、オヨギミミズ(TG225)の2種(沈水植物も底質毒性試験として近年追加)
  - ・ 第3種としてヨコエビを想定
- ・ 感受性：ヨコエビ > ユスリカ > オヨギミミズ

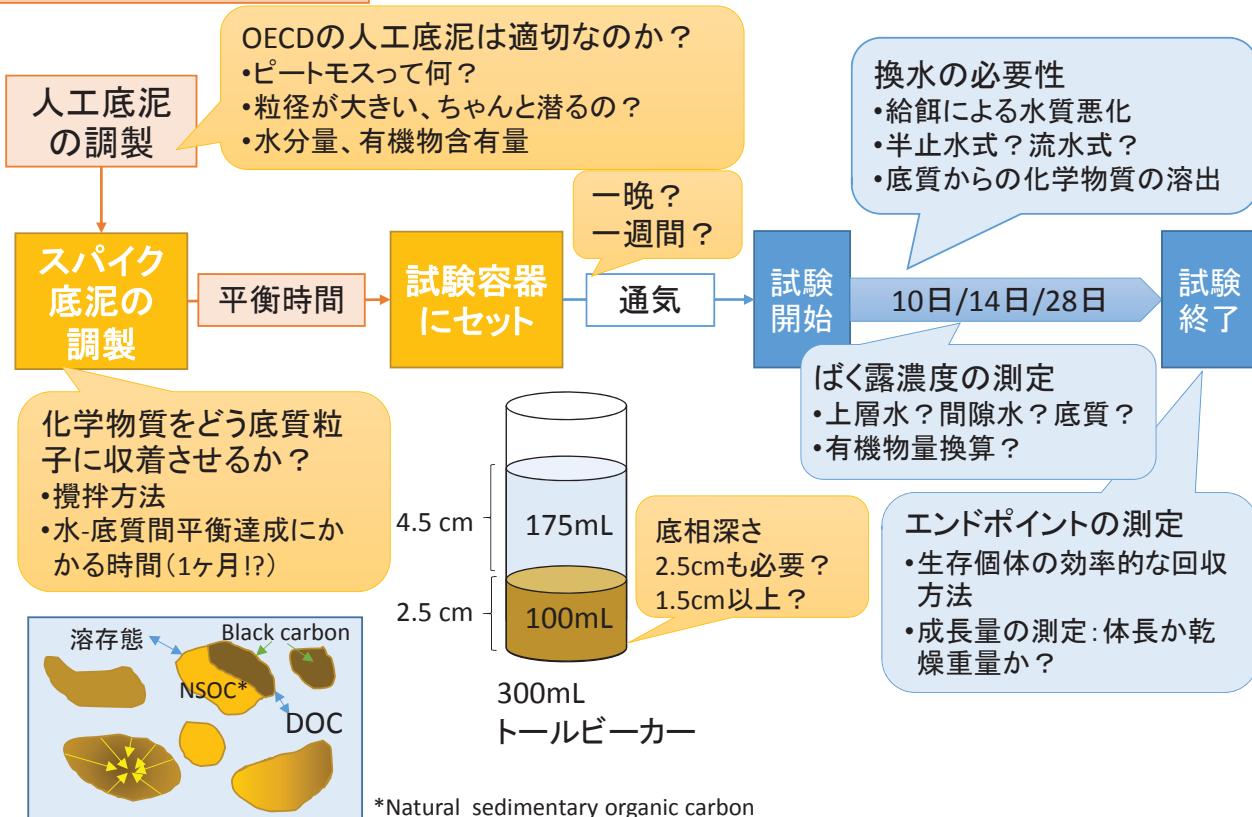
ヨコエビ (*Hyalella azteca*) を選択

- ・ 主に北米に生息
  - ・ 生息形態：表層底泥、落ち葉の下に生息、底質の物理化学的性質(粒径分布、有機物量など)に耐性がある
  - ・ 食餌形式：デトリタス、腐食植物、表層沈殿物を摂食
  - ・ 底泥なしでも実験室で飼育・繁殖可能
  - ・ 4/10/14/42日急性～慢性試験(Environment Canada、ISO、ASTM)
- ⇒14日間試験法案の作成→検証中



## サブ2結果：底生生物を用いたin vivo試験の開発

### 試験条件の課題

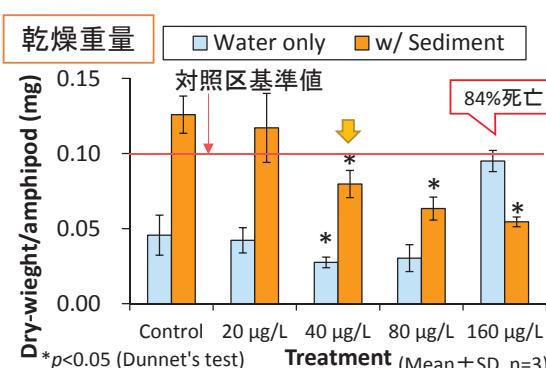
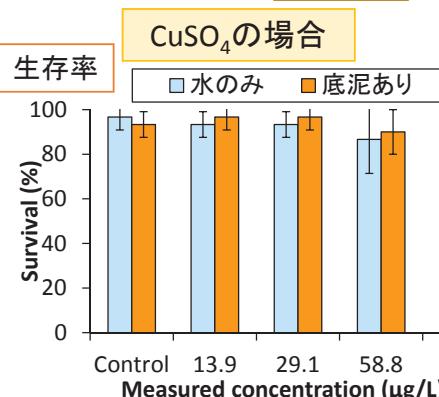
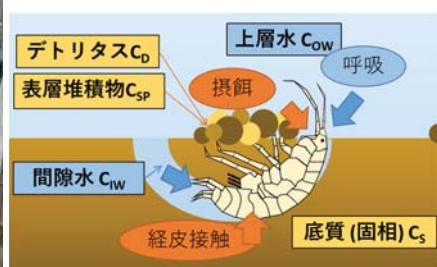
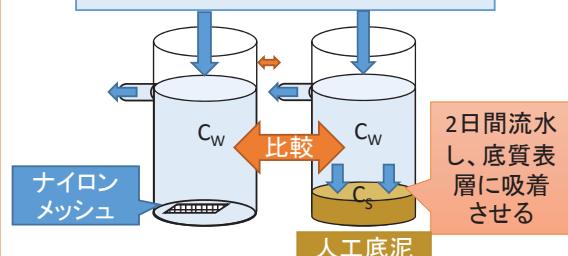


## サブ2結果：底生生物を用いたin vivo試験の開発

### (3) ヨコエビを用いた底質毒性試験

底質からのばく露寄与はどのくらい？ 呼吸 ( $C_{OW} + C_{IW}$ ) + 摂餌 ( $C_{SP}/C_S/C_D$ ) + 経皮 ( $C_S$ )

水スパイク法: 流水式で試験溶液を供給(1日3回転)



## サブ2結果：海産生物を用いたin vivo試験の開発

### 魚類

- OECD TG210, 212, OPPTS 850 seriesの急性/胚仔魚/初期生活段階/フルライフ試験など
- シープスヘッドミノー(*Cyprinodon variegatus*), シルバーサイド(*Menidia* sp.)
- 水産庁(2010) 海産生物毒性指針:
  - マミチヨグ(急性～慢性フルライフ)
  - マダイ、シロギス、ジャワメダカ

### 藻類

- 珪藻 *Skeletonema costatum*
  - OCSPP 850.4500, ISO 10253:2006
- 大型紅藻類 *Ceramium tenuicorne*
  - ISO 10710:2010

- ✓ 藻類成長阻害試験は珪藻1種のみ
- ✓ 群体を作るため細胞数計測が困難

他の藻類を用いた試験を検討

### 無脊椎動物

- ASTM, OPPTS 850 series, ISOの急性/繁殖/フルライフ試験など
- 甲殻類: アミ(*Mysidopsis* sp.), アカルチア(*Acartia tonsa*), ヨコエビ(*Leptocheirus plumulosus*等)
- 貝類: カキ (*Crassostrea gigas* Thunberg, *Crassostrea virginica* Gmelin), ホンビノスガイ (*Mercenaria mercenaria* Linnaeus), イガイ(*Mytilus edulis* Linnaeus)
- 環形動物: ゴカイ
- 水産庁(2010) 海産生物毒性指針:
  - シオダマリミジンコ(急性、繁殖)
  - エビ類(クルマエビ、アシナガエビモドキ、スジエビ)(急性)

## サブ2結果：海産生物を用いたin vivo試験の開発

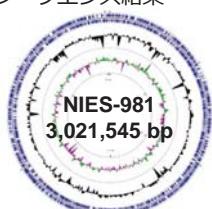
### (4) 海産藻類の生長阻害試験

### 他試験法等との条件比較

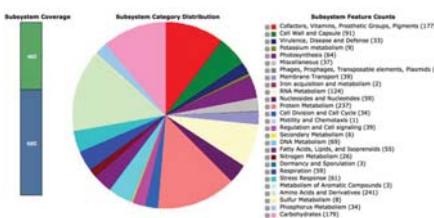
	試験名	生物種	試験期間	エンドポイント	試験容器	温度	光条件	培地
本試験		藍藻: <i>Cyanobium</i> sp.	72時間	成長速度 EC50, LOEC, NOEC	300 ml フラスコ 容量: 100 ml	23°C ± 2	連続光	ASW-SN
ISO	[急]ISO 10253 Algal Growth Inhibition Test	珪藻: <i>S. costatum</i> , <i>P. tricornutum</i>	72時間	成長速度 EC50, LOEC, NOEC	300 ml フラスコ 容量: 100 ml	23°C ± 2	連続光	ASW
U.S.EPA	[急]850.5400 Algal Toxicity, Tiers I and II	珪藻: <i>S. costatum</i>	96時間	成長速度 EC50, LOEC, NOEC	容量: 125-500 ml	20°C ± 2	連続光	ASW
ASTM	[急]E1218-97a Static 96h Toxicity Test with Microalgae	珪藻: <i>S. costatum</i>	96時間	成長速度 EC50, LOEC, NOEC	容量: 100 ml	23°C ± 2	連続光	ASW

### *Cyanobium* sp. のゲノム解析

シークエンス結果



### パスウェイ解析



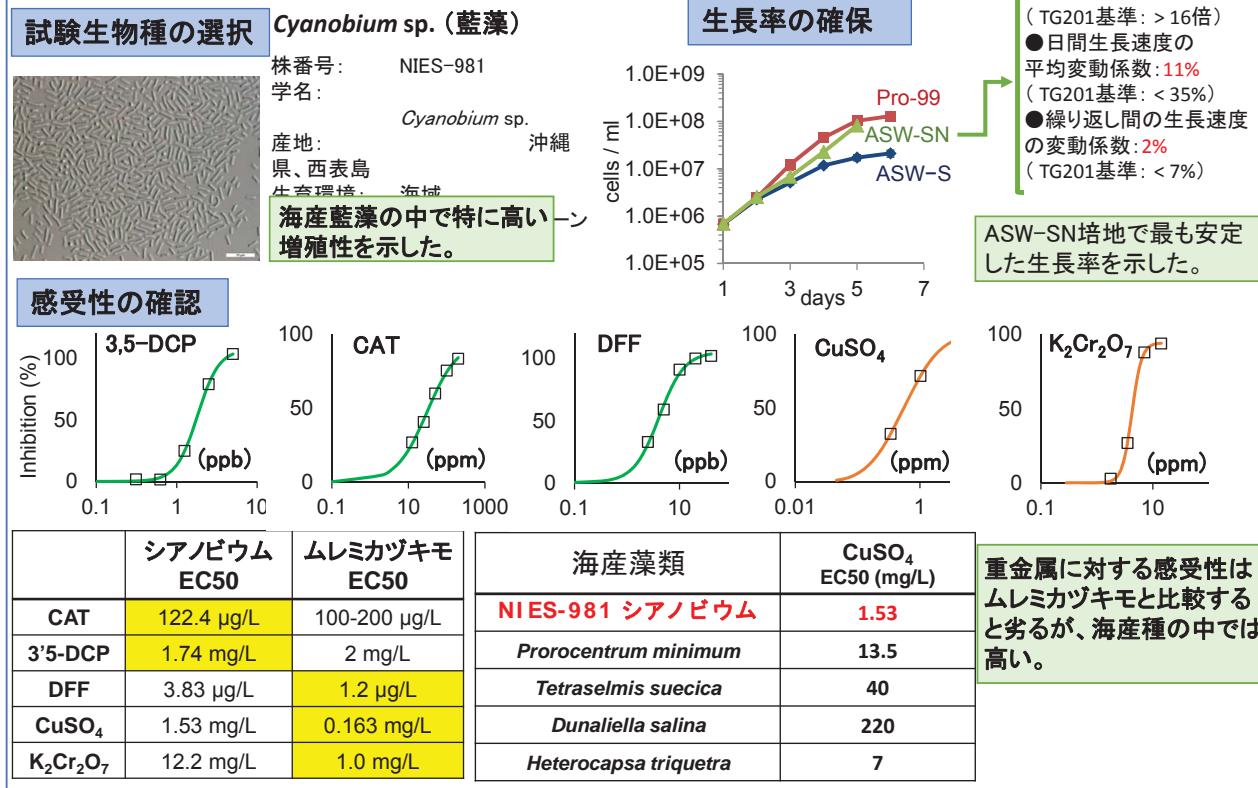
### ISO試験化

#### 本試験法の意義・利点:

- これまで海産藍藻を用いた試験法はない。
- 本種は沿岸および外洋における優占種である。
- 本種は抗生物質の感受性が非常に高い。
- 全ゲノム解読が終了している。

## サブ2結果：海産生物を用いたin vivo試験の開発

### (4) 海産藻類の生長阻害試験



## サブ2結果：海産生物を用いたin vivo試験の開発

### (4) 海産藻類の生長阻害試験

#### 抗生素質に対する淡水産藻類との感受性比較

	<i>Cyanobium sp.</i> 海産藍藻			<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> 緑藻			<i>Synechococcus leopoliensis</i> 藍藻			<i>Microcystis aeruginosa</i> 藍藻		
	NOEC	EC50	LOEC	NOEC	EC50	LOEC	NOEC	EC50	LOEC	NOEC	EC50	LOEC
Ampicillin		0.01			>1000		0.025	0.083	0.2		0.0002	
Trimethoprim		>100		25.5	80.3			>200			>100	
Levofloxacin		0.3			7.4						0.0079	
Oxytetracycline		1.0		0.183	0.342		0.25	1.1	16	0.081	0.23	
Clarithromycin		0.1			0.002							
Chloramphenicol		0.1										
Sulfamehexazole		0.01			0.52		0.0059	0.026				

#### EC50の比較

- Ampicillin: M. aeruginosa > *Cyanobium sp.* > *S. leopoliensis* > *P. subcapitata*  
 Trimethoprim: *P. subcapitata* > *Cyanobium sp.*, *S. leopoliensis*, M. aeruginosa  
 Levofloxacin: *Cyanobium sp.* > *P. subcapitata*  
 Oxytetracycline: M. aeruginosa > *P. subcapitata* > *Cyanobium sp.* > *S. leopoliensis*  
 Clarithromycin: *P. subcapitata* > *Cyanobium sp.*  
 Chloramphenicol:  
 Sulfamethoxazole: *S. leopoliensis* > *Cyanobium sp.* > *P. subcapitata*

## サブ2結果:(2)特殊な物性や作用を持つ物質を対象とした評価法

### 内分泌かく乱物質

EXTEND2010で開発中

- ・(抗)エストロゲン、(抗)アンドロゲン作用:メダカ
- ・(抗)甲状腺ホルモン作用:アフリカツメガエル・ニシツメガエル
- ・幼若ホルモン・脱皮ホルモン作用:ミジンコ

- ・受容体結合活性の評価に *in vitro* 試験を活用
- ・受容体結合性の評価にQSARも  
(→サブテーマ③)

### 農薬

#### 農水省:農取法(水産動植物への影響評価)

##### 作用機序と試験生物の選択

- ・基本、藻類(緑藻)、ミジンコ、魚類の急性毒性試験のみ
- ・ネオニコチノイド農薬:ユスリカ幼虫急性毒性試験(OECD TG235)を要求

土壤への蓄積⇒高等植物やミミズなど土壤生物試験

国際標準試験との整合性? ミツバチ、ヌカエビ、ヨコエビの現行試験

### ナノマテリアル

- ・新規試験方法の開発なし
- ・ばく露方法の工夫(分散状態の維持、濃度の測定方法(サイズ・分散状態))
- ・特殊なエンドポイントの追加?
  - ・体内蓄積
  - ・酸化ストレス(金属ナノ)

### 医薬品

#### 厚労省:環境影響評価に関する考え方(案)

- ・代表的生物3種のスクリーニング毒性試験の実施・予測無影響濃度(PNEC)の保有
- ・環境中予測濃度PEC>PNECのとき、より網羅的な試験メニューを追加実施する
- ・Whole effluent toxicity testによる総合的な出口評価
  - ・短期慢性毒性試験の検討

## サブ2結果:特殊な農薬を対象とした評価法

### 背景

ミジンコに効かないが昆虫に効く殺虫剤

- ・ニコチン性アセチルコリン受容体(ネオニコチノイド系)
- ・GABA受容体

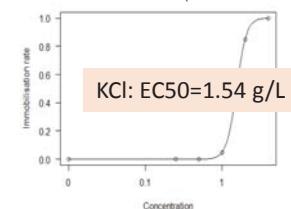
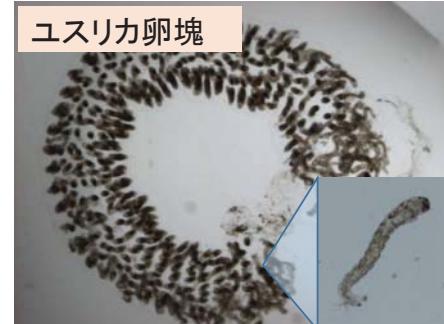
水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準値(案)(2016年)

- ①今後我が国において新たに登録を受けようとする殺虫剤、及び
  - ②既に登録されているニコチン性アセチルコリン受容体又はGABA受容体に作用する殺虫剤(ネライストキシン系殺虫剤を除く。)
- については、ユスリカを用いた毒性試験の提出を要求する

### ユスリカ幼虫急性毒性試験(OECD TG235)

- ・試験設計はミジンコ遊泳阻害試験に準拠
- ・*C. riparius*を元に設計、*C. dilutus*、*C. yoshimatsui*もmay be used.

### ユスリカ卵塊



### 検討項目

#### 水面トラップの防止方法

- ・*C. yoshimatsui*は分散剤等なしでは水面にトラップされ易い
- ・分散剤(Tween 80)なしで試験成立条件は満たせるか?
- ・物理的な防止方法の検討
- ・適切な試験溶液、容器の選択
- ・試験前給餌
- ・1齢の期間、サイズ(頭蓋長)
- ・感受性の確認

項目	条件
曝露期間	48h
供試齢	1齢 ( <i>C. yoshimatsui</i> ではふ化後3日程度)
個体数/試験区	20頭/試験区、5頭/容器
エンドポイント	遊泳阻害
試験成立条件	対照区において致死率15%以下

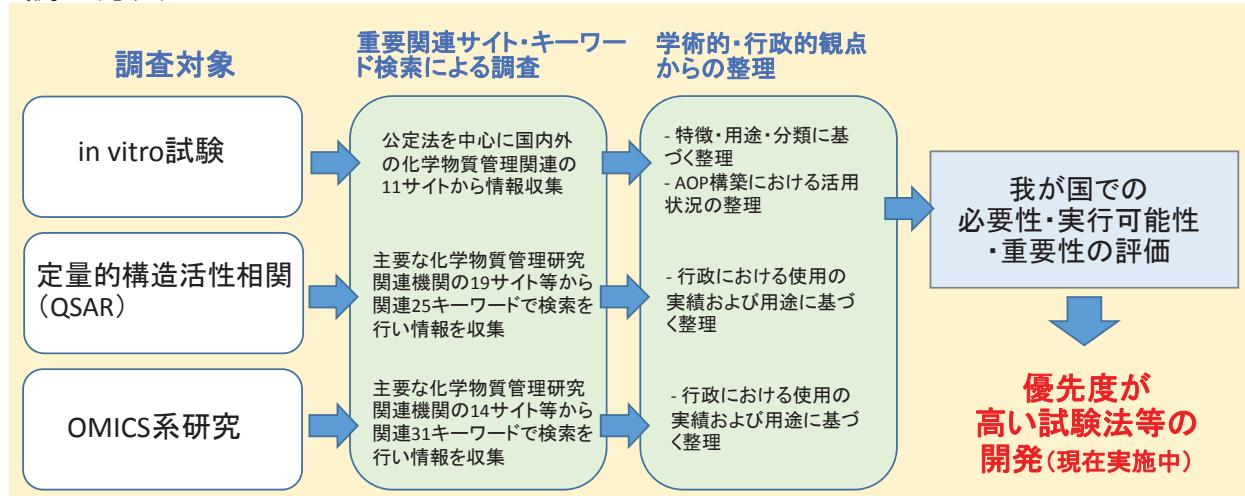
### サブ3: in vitro毒性試験・in silico解析や作用メカニズムに基づく毒性予測手法の研究

H27年度は、我が国における今後の化学物質管理での使用を見据えて：

- 既存手法等の特徴・類似性・用途の整理
- 諸外国での活用状況の調査

→ 我が国での必要性・実行可能性・重要性を評価した

調査方法 (\* 詳細については本資料末の補遺スライドを参照)



### サブ3結果：in vitro試験の現状の整理と我が国での重要度の評価

国内外で用いられているin vitro試験法の数と分類(要約)

管理制度	対象国	遺伝毒性・変異原性・細胞毒性	内分泌かく乱	その他
REACH	欧州	5	9	4
TSCAおよびFIFRA	米国	11	---	0
EDSP	米国	---	5	---
EXTEND 2010	日本	---	15	15
環境影響評価等	欧州	8	3	
ToxCast	---	---	22	---

遺伝毒性・変異原性に関するin vitro試験法はヒト健康を念頭に置いたものが多い  
生態毒性の観点からは必ずしも優先度は高くはないと考えられる

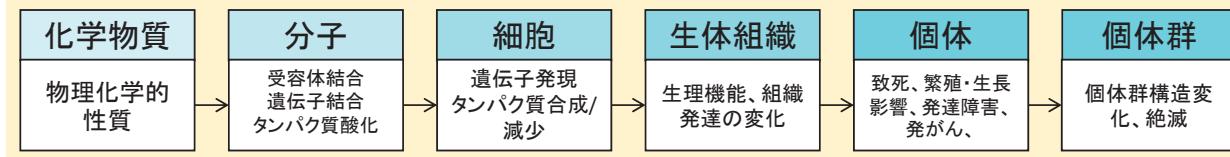
生態毒性評価で使用されているin vitro試験法は内分泌かく乱作用に対応したもののが主であった

## サブ3結果：in vitro試験の現状の整理と我が国での重要度の評価

## 作用メカニズム(AOP)の観点からの整理と重要度の評価

## Adverse Outcome Pathway (AOP)とは？

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、Molecular Initiating event)から、細胞・生体組織・個体レベルの応答(Key Event)、さらに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 Relationships)を整理・構築したもの



■ AOPが確立されている場合、当該AOPの有害影響を調べるin vivo試験の代替として、AOP内の鍵となる応答を調べるin vitro試験を使用することの科学的妥当性は高い

■ OECD, US EPA, ECなどがAOP研究を後押しし、AOPの構築に関する情報を整理・集約している(AOPwiki)

→ H27年度の調査からは、現在のところAOP Wikiにおいても内分泌かく乱作用に関するAOPが中心となり構築が進んでいることが示された

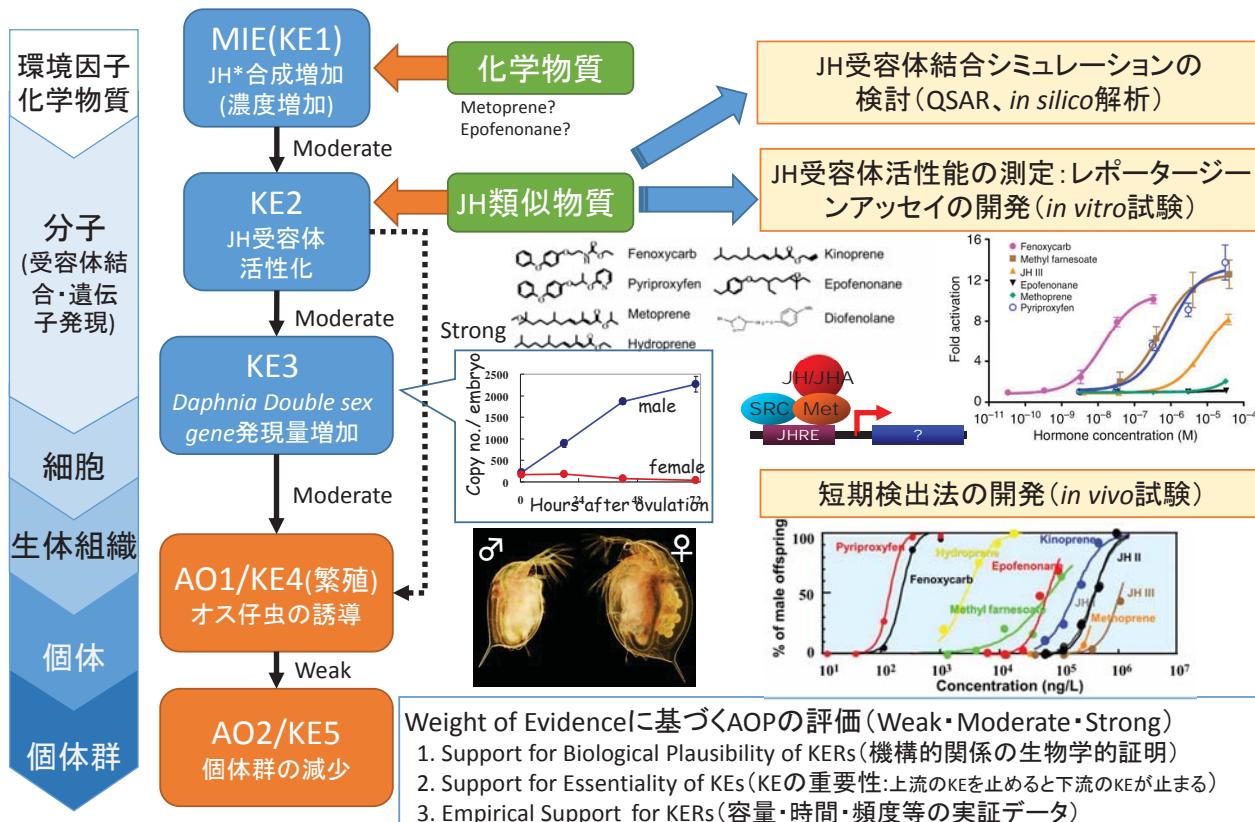
## 我が国での重要度／優先度の評価

AOPの構築が進んでいる内分泌かく乱作用に関するin vitro試験法は行政による毒性評価における利用が有望である

その他の毒性作用に関しては、各in vitro試験法がAOP上での鍵となる応答と明確に対応する場合には化学物質管理での使用が有望となると考えられる。そのため、該当するAOPの構築が先立つ課題となる

## サブ3結果：AOPの構築と評価

## ミジンコにおける幼若ホルモン(JH: Juvenile hormone)のAOP



## 毒性試験におけるpathwayの軸の基本的な類型

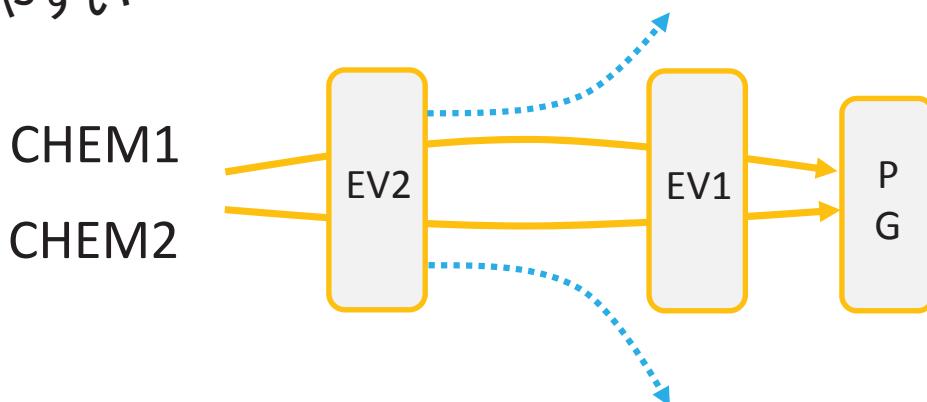
- Risk Pathwayは質的に多岐な方向性を持ちうるが、考慮すべき「主軸」は(少なくとも)以下の3つ
  - ① どのような媒体を経由するか
  - ② どのような生物種を経由するか
  - ③ どのような作用メカニズムを経由するか

「感度の高い試験(もしくは試験バッテリー)」は、少なくとも主要なRisk Pathway上のeventをカバーしている必要がある

- 例えば、底質にたまる物質の場合には、底生生物試験が必要
- 例えば、昆虫類に効く場合には、昆虫類の試験が必要(例:ネオニコ)
- 例えば、性分化に影響を与える物質の場合には、性分化試験が必要

## 感度・特異度と毒性試験バッテリーの構築法の整理

- Protection Goalに近い試験ほど感度と特異度が両立しやすい

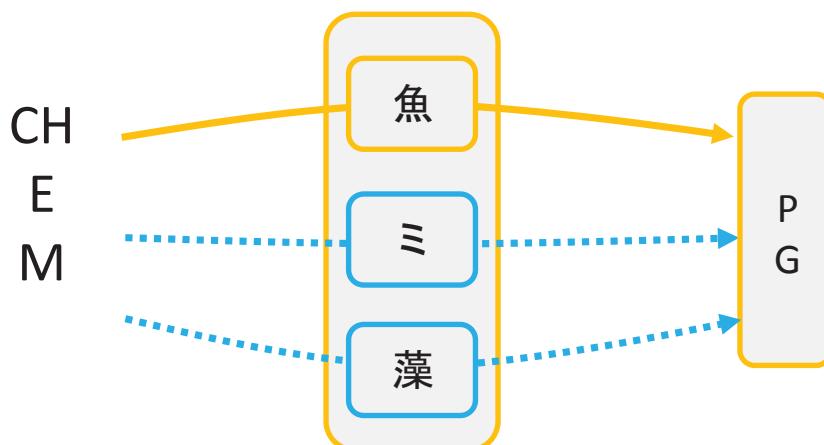


- 欧州の農薬リスク評価体系などでも、higher tierほど最終的なPGに近い試験が置かれる(例: in vivo, population, mesocosm試験)
- ただし、mesocosm試験等は再現性の意味で感度が落ちやすい
- Pathwayが単線的な場合にも感度と特異度は両立しやすい

# 感度・特異度と毒性試験バッテリーの構築法の整理

## ■ 高感度試験バッテリーの構築法:「または」で繋ぐ

「[魚=陽性] または [ミジンコ=陽性] または [ミジンコ=陽性]」のとき、「試験=陽性」とする



- 複数の試験を繋げることにより、広いpathwayをカバーできる
- 試験を「または」で繋げることによって、感度は低下しない

# 感度・特異度と毒性試験バッテリーの構築法の整理

## ■ 事例: 皮膚刺激性試験代替の「2 out of 3 rule」

Regulatory Toxicology and Pharmacology 71 (2015) 337–351

Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yrtpch](http://www.elsevier.com/locate/yrtpch)

CrossMark

Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods

Daniel Urbisch <sup>a</sup>, Annette Mehling <sup>b</sup>, Katharina Guth <sup>a</sup>, Tzutzuy Ramirez <sup>a</sup>, Naveed Honarvar <sup>a</sup>, Susanne Kolle <sup>a</sup>, Robert Landsiedel <sup>a,\*</sup>, Joanna Jaworska <sup>c</sup>, Petra S. Kern <sup>d</sup>, Frank Gerberick <sup>e</sup>, Andreas Natsch <sup>f</sup>, Roger Emter <sup>f</sup>, Takao Ashikaga <sup>g</sup>, Masaaki Miyazawa <sup>h</sup>, Hitoshi Sakaguchi <sup>h</sup>

<sup>a</sup> BASF SE, Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen, Germany  
<sup>b</sup> BASF Personal Care and Nutrition GmbH, Düsseldorf, Germany  
<sup>c</sup> Procter & Gamble NV, 100 Temselaan, 1853 Strombeek-Bever, Belgium  
<sup>d</sup> Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd., China  
<sup>e</sup> Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH, USA  
<sup>f</sup> Givaudan Schweiz AG, Ueberlandstrasse 138, CH-8600 Dübendorf, Switzerland  
<sup>g</sup> Shiseido Research Center, Shiseido Co., Ltd., 2-2-1 Hayabuchi, Tsuzuki-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 224-8558, Japan  
<sup>h</sup> Safety Science Research Laboratories, Kao Corporation, 2606 Akabane, Ichikai, Haga, Tochigi 321-349, Japan

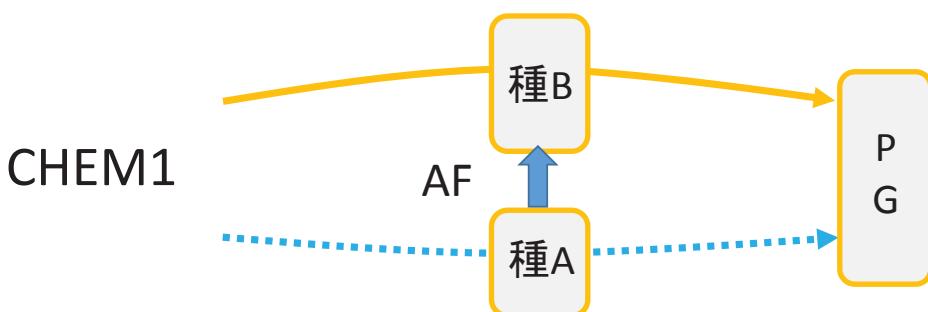
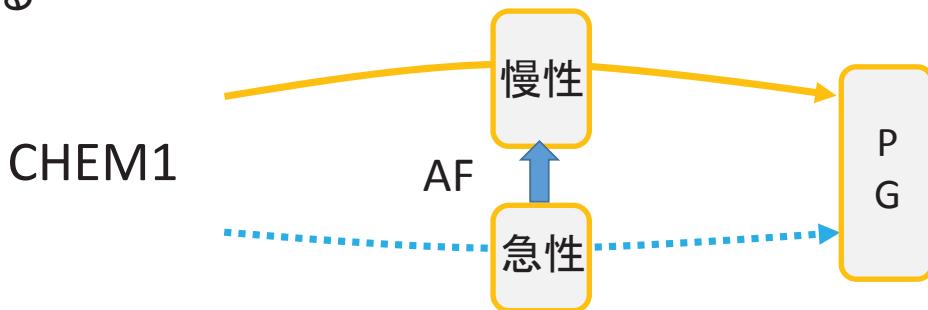
ARTICLE INFO

ABSTRACT

84

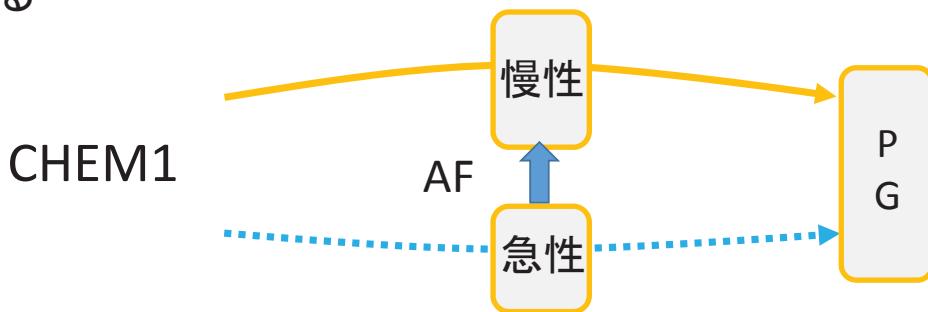
## 感度・特異度と毒性試験バッテリーの構築法の整理

- 外挿係数等により異なるpathway上のeventを代替する



## 感度・特異度と毒性試験バッテリーの構築法の整理

- 外挿係数等により異なるpathway上のeventを代替する



- 外挿係数や外挿モデルの判定設定を安全側に設定することにより、**感度はある程度意図的に調整することができる**
- むしろ、より簡易な試験による代替は、より感度の高い(安全側)の外挿となることが一般的な性質としては望ましい

## 試験選択アルゴリズム案の構築における基本原則 (案)

今までの考察から、試験選択アルゴリズム案の構築における基本原則を以下にまとめる(あくまで”原則”であり場合や文脈による逸脱を否定するものではない)

### (1) 主要なRisk Pathway上のeventについての試験が行われている必要がある

- (実際の／あるいは我々が暗黙に想定している) 主要なRisk Pathwayを(その不確実性も含めて) 明示化する必要がある

既存の生態毒性試験の代替あるいは上流での「絞込み」の目的において:

- Pathwayが単純な場合(例:一本道)には、高感度なハイスループット試験バッテリーの構築が\_比較的\_容易と思われる
- Pathwayが複雑な場合には、感度・特異度が共に高い試験バッテリーの構築は困難である

## 試験選択アルゴリズム案の構築における基本原則 (案)

今までの考察から、試験選択アルゴリズム案の構築における基本原則を以下にまとめる(あくまで”原則”であり場合や文脈による逸脱を否定するものではない)

### (2) 上流側では感度の高さ、下流側では特異度の高さが相対的に重要となる

- 既存の試験バッテリーに「または」で追加する限りでは感度は低下しないため、上流側での使用においては、in vitro/ in chemico/ in silico手法も「使いよう」があるかもしれない
- 「使えるとしたら満たしているべき条件」を明確化する(～来年度まで)

# 試験選択アルゴリズム案の構築における基本原則 (案)

今までの考察から、試験選択アルゴリズム案の構築における基本原則を以下にまとめる（あくまで”原則”であり場合や文脈による逸脱を否定するものではない）

(3) (より簡易な試験によって) 試験の代替を行う場合は、より感度の高い(安全側の)外挿とする

- 「感度の高さ」の検討は、empirical/statisticalに行うか、pathwayとeventの化学／生物学的な関係に基づいて行うことになる（どちらも必ずしも簡単ではない）

(4) どの程度の感度・特異度が担保されるべきかの定量的議論には実施コスト制約の考慮が必要

## 諸外国の動向の整理：背景にある潮流

### IATAのイメージ図

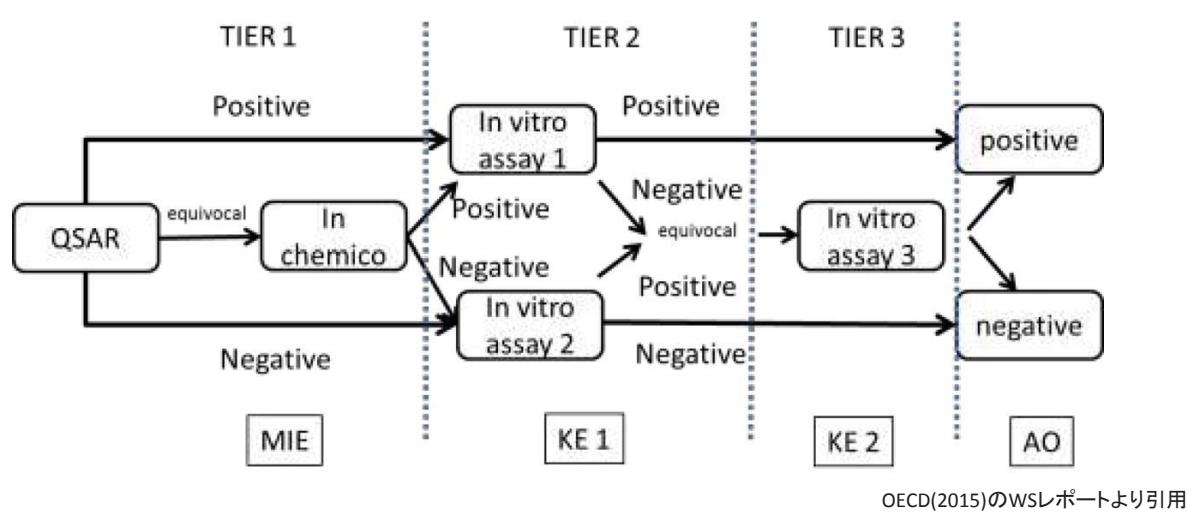


Fig 4. Use of an AOP/MoA in a testing strategy

- IATA(やAOP)の構築における使用が念頭におかれつつ

# *In silico* 手法についての整理: QSAR

## 諸外国での現在における使用状況

### ● OECD QSAR Toolbox



ハザード評価に必要な生態毒性データにおける "gap filling"を目的に構築されている

以下のケースで実際に使われている:

- The OECD HPV Chemicals Programme
- The US HPV Challenge Programme
- EU - REACH

### ● US EPA

- Toxic Substances Control Act (TSCA)においてhazard identificationの用途に20年以上使われている
- 農薬のmetabolites and degradatesの評価においてその潜在的な毒性を予測するために使われている

### ● EU

- Joint Research Center (JRC) Computational Toxicology GroupがREACH, Cosmetic DirectiveやFood Safetyにおける既存毒性試験の代替としてQSAR toolsの開発を行っている

# *In silico* 手法についての整理: QSAR

## 開発の世界的な動向

- 今まで"学習データ"として使われてきた頑健な毒性試験データが入手できなくなってきた
- 一方、ハイスループットスクリーニング手法からの情報が増加している

HTS assay ⇔ QSAR  
の時代へ

個々のQSAR単独での評価というより  
IATAの枠組みの中での評価へと移行

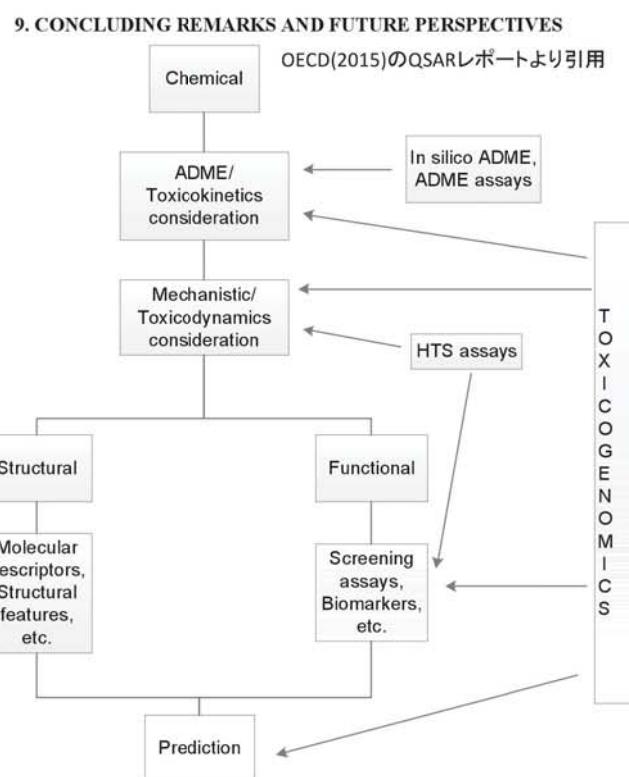


Figure 10: Integration of chemistry-based (Q)SAR and biology-based predictive assays

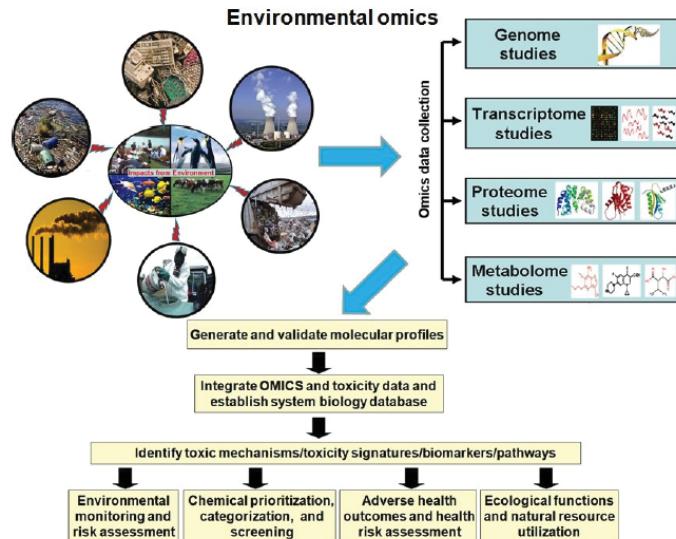
# *In silico* 手法についての整理: 計算機毒性学-OMICS

## 化学物質の管理や規制のための手法としてOmicsは未使用

### 開発の世界的な動向

- Omics技術の高度化・データ量増加
- 「網羅的プロファイリング」から生物学的に意味のある変化探索と機能解析へ
  - 研究方法の規格化
  - ガイドラインの制定
  - サンプル採取法の体系化
  - Omicsデータの解析手法の標準化

に向けて欧米を中心に  
プロジェクトが進行中



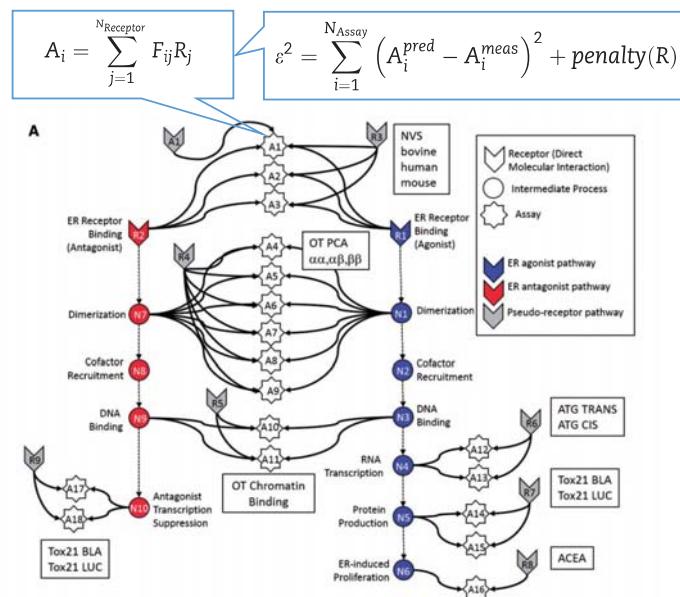
(Ge et al. 2013 Journal of Integrated Omics 84: 75-87)

複合Omicsデータの包括的な解析と、毒性データとOmicsデータの統合による相関解析へと進んでいる

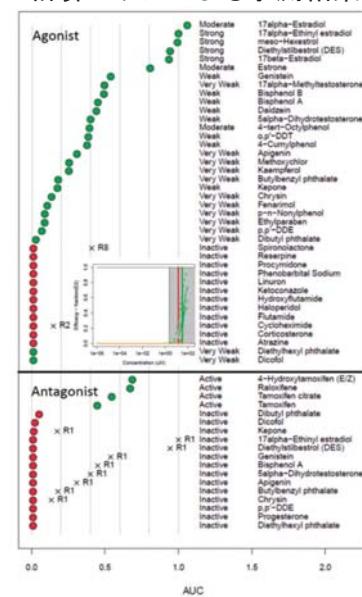
# *In silico* 手法についての整理: その他

## IATAにおける各手法の統合のための計算モデル

Integrated Model of Chemical Perturbations of a Biological Pathway Using 18 In Vitro High-Throughput Screening Assays for the Estrogen Receptor



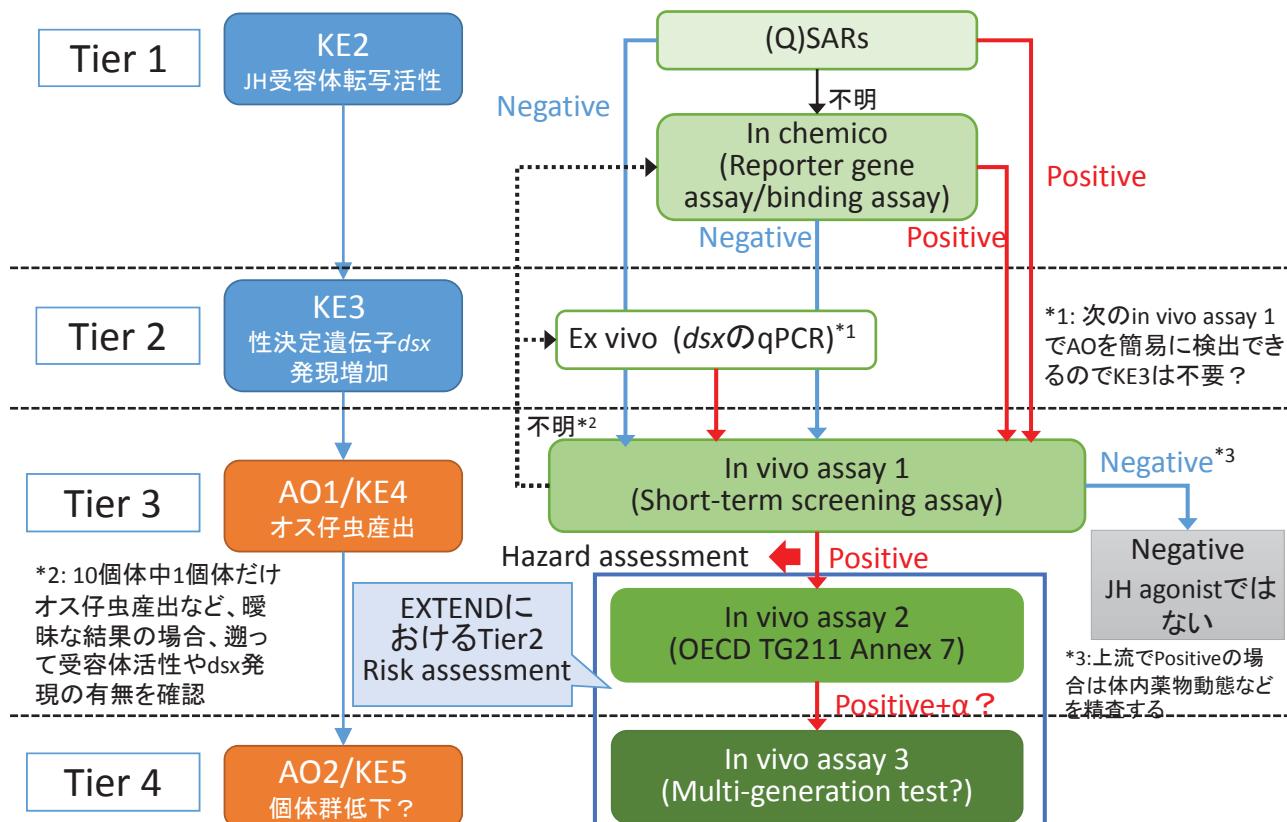
計算モデルによる予測結果



Judson et al. (2015)

TOXICOLOGICAL SCIENCES, 148(1), 2015, 137–154

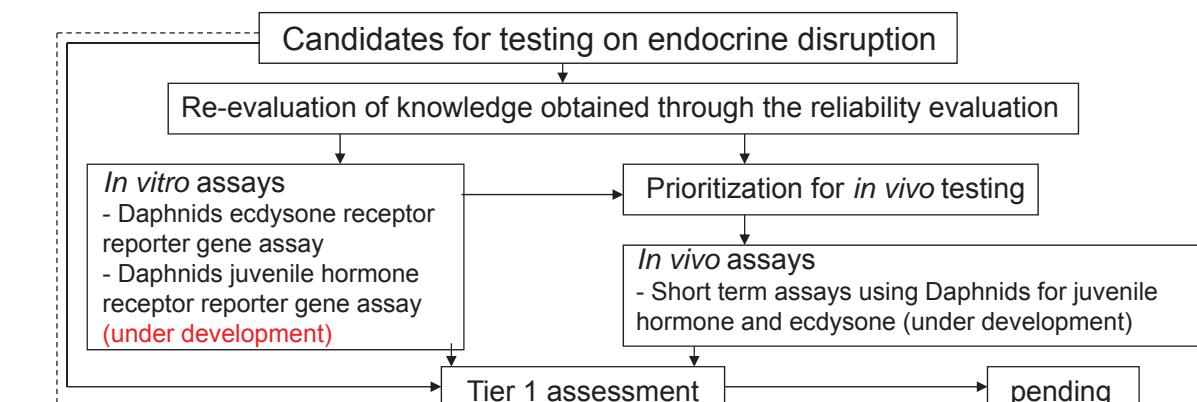
# JH受容体アゴニスト検出に係わる試験フロー案



## 参考: EXTENDにおける試験フロー

Framework of hazard assessment of endocrine disrupting effect  
Effect to growth (juvenile hormone & ecdysone activities) (provisional)

### Tier 1 (to assess actions to endocrine systems)



### Tier 2 (to characterize adverse effects)

- In vivo tests
  - ANNEX 7 of Daphnia magna Reproduction Test (TG211)
  - Multi-generational Test using Daphnids (under development)

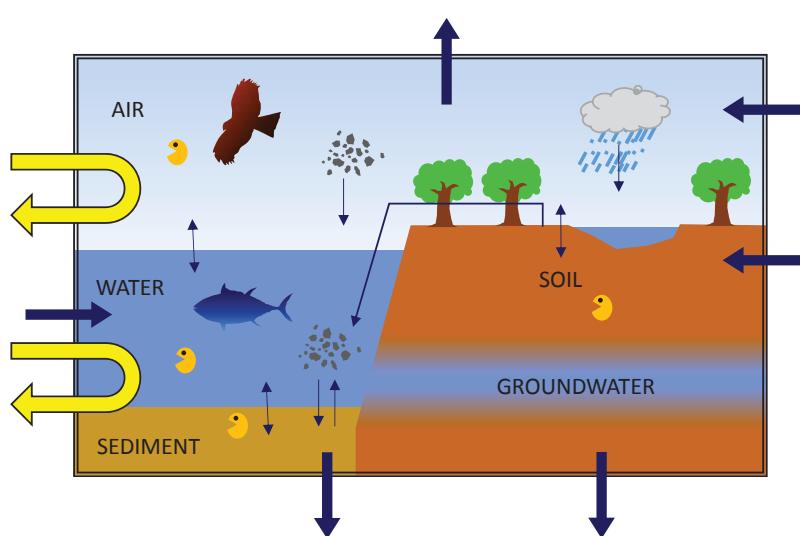
Hazard assessment

To risk assessment

## 具体的なアルゴリズム素案の構築

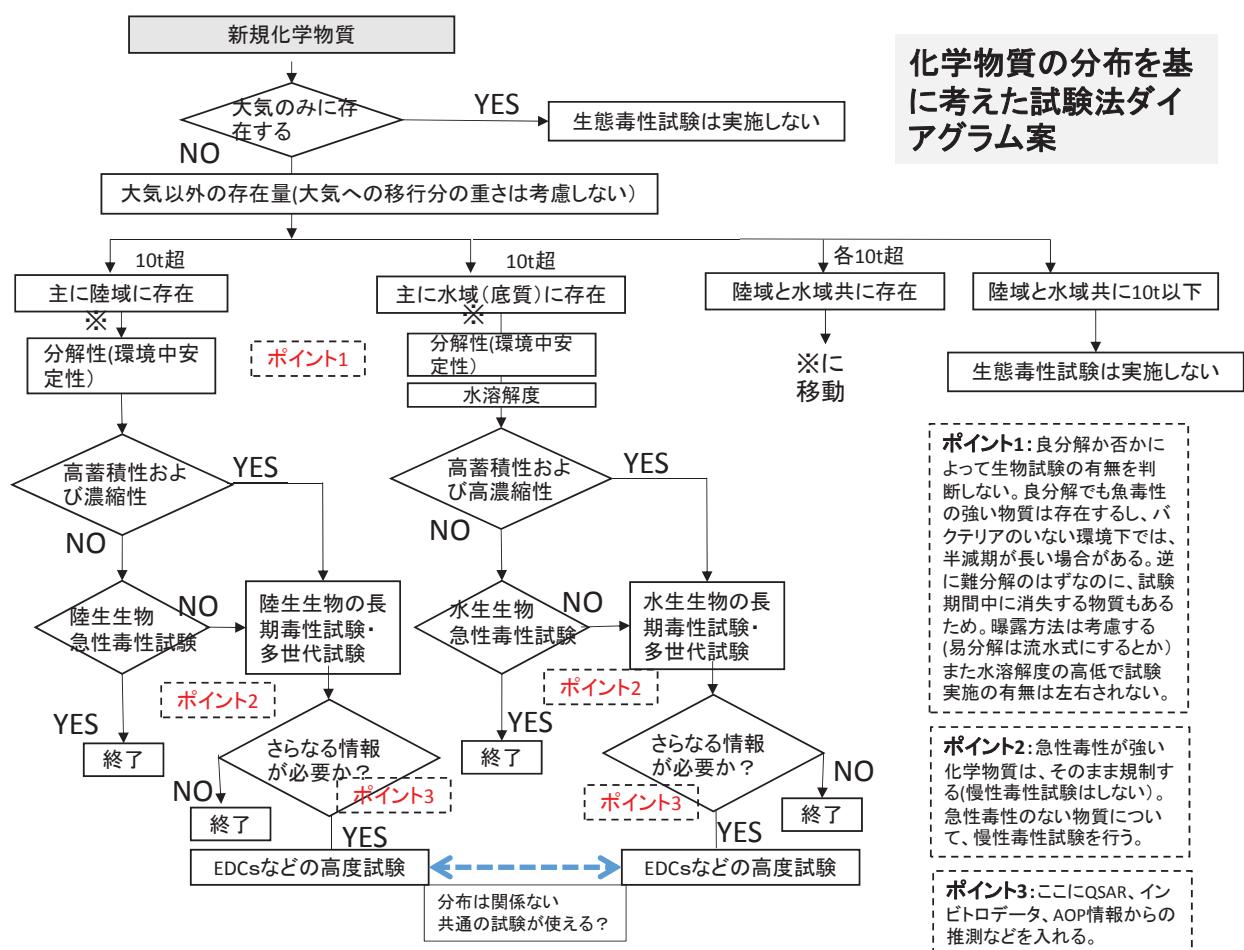
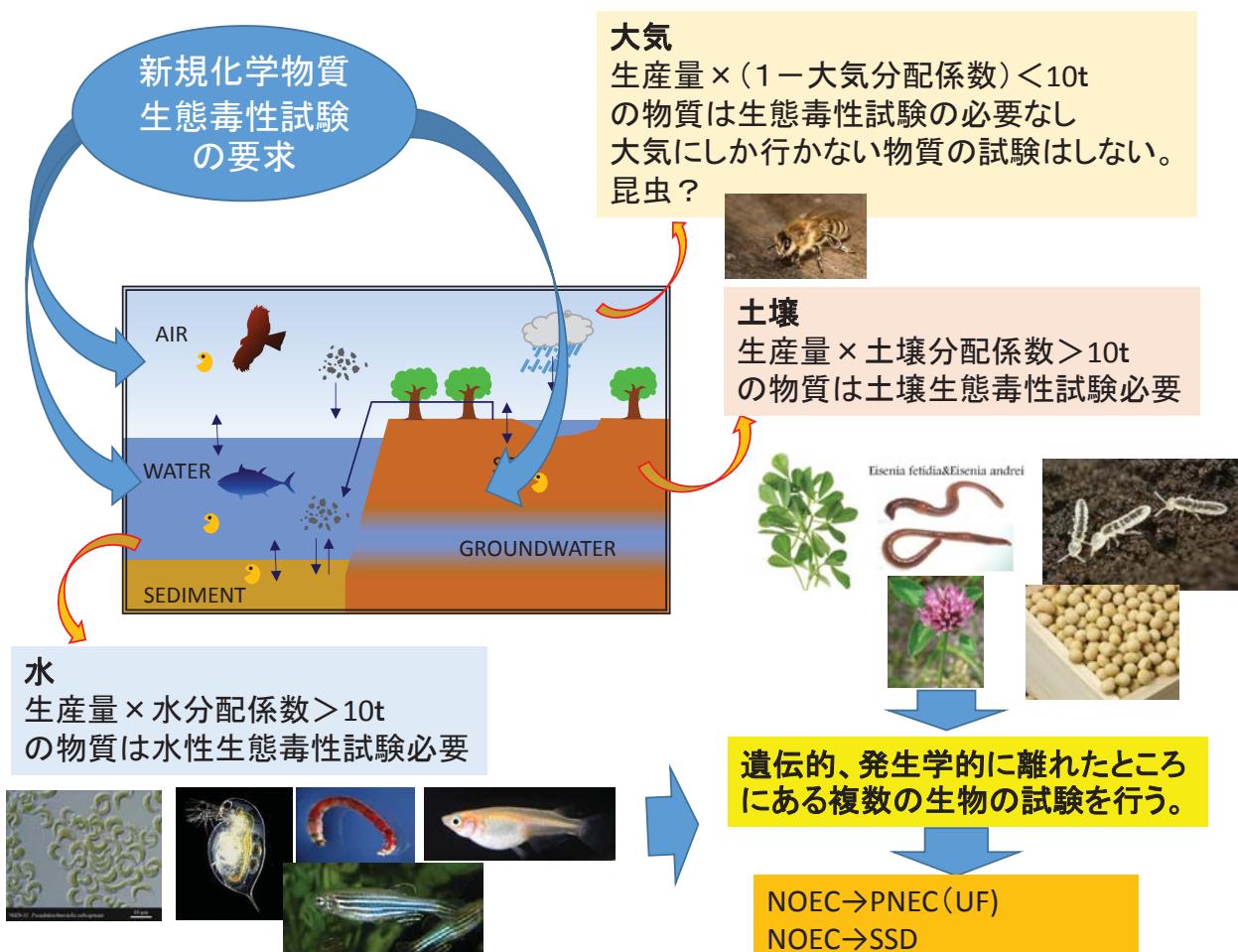
- 化学物質の環境中の存在に応じた生物試験バッテリーのダイアグラム(提案)

Concept of generic multimedia environment – Unit world



Pictorial representation of a multi-media model

Cowan, et al. (1995)



ご清聴ありがとうございました



この印刷物は、印刷用の紙へ  
リサイクルできます。