

化学物質審査規制法に基づくリスク評価、 内分泌かく乱作用の評価法開発の取組

令和 5 年 2 月 14 日

環境省環境保健部環境保健企画管理課

化学物質審査室

室長補佐 森谷 直子

- ① α -（ノニルフェニル）- ω -ヒドロキシポリ（オキシエチレン）（別名ポリ（オキシエチレン）=ノニルフェニルエーテル）の生態リスク評価
- ② 鳥類卵内投与法による内分泌かく乱作用の評価
法開発

化学物質審査規制法

- 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化学物質審査規制法、化審法）
- 昭和48年制定、平成29年6月最終改正
- 目的：人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息・生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境の汚染を防止するため、
 - ①新規の化学物質の製造・輸入に際し、その性状を事前審査する制度を設けるとともに、
 - ②化学物質の性状等に応じて製造、輸入、使用等について必要な規制を行う。

環境を経由した人への長期毒性や生態系への影響が対象。

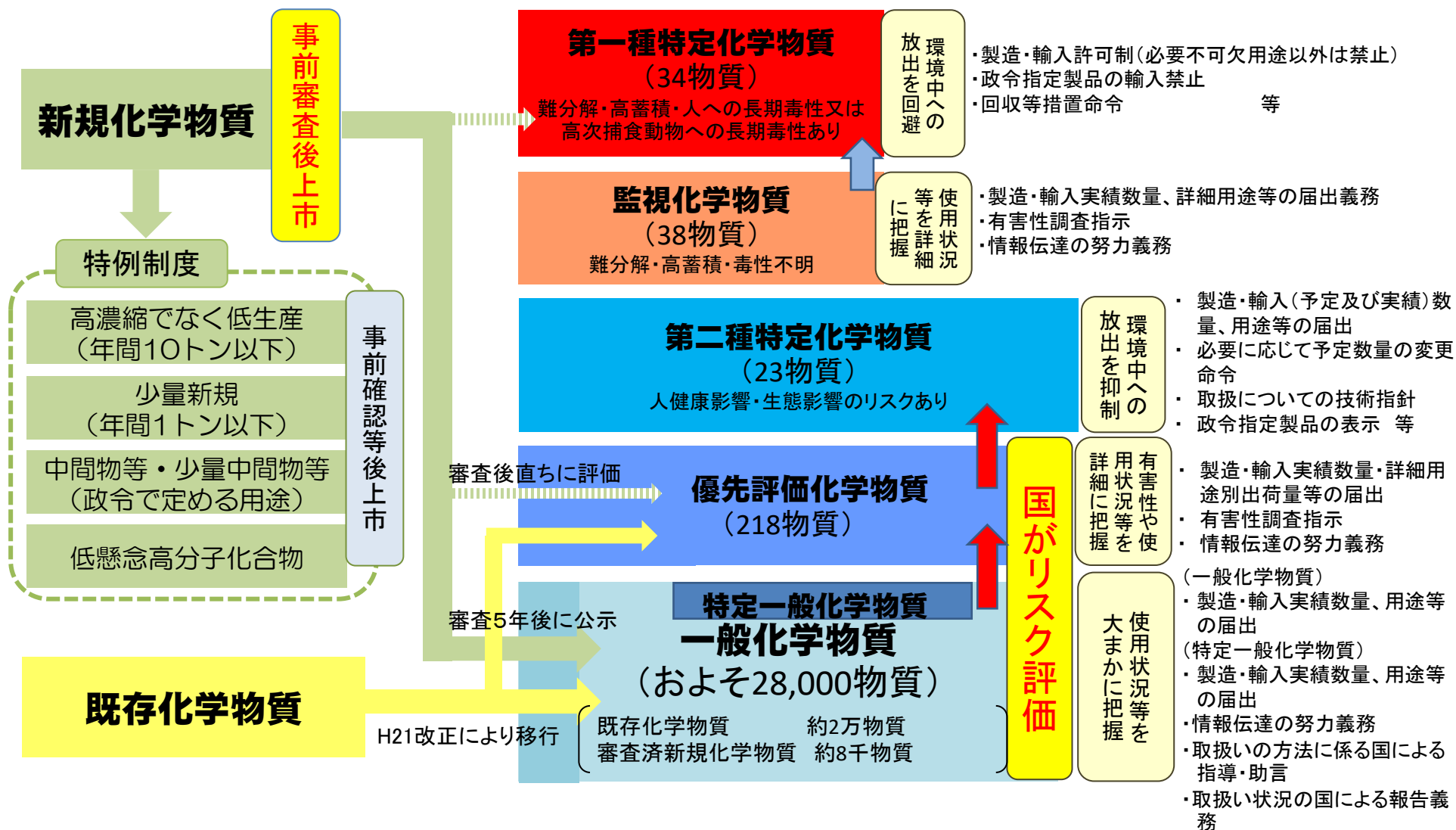
●主な措置の内容

- ・新規化学物質（500～700件/年）の上市前の事前審査
- ・上市後の化学物質（約2.8万物質）の環境リスク評価
- ・化学物質の性状に応じた製造、輸入、使用等の規制

化審法の体系

○上市前の事前審査及び上市後の継続的な管理により、化学物質による環境汚染を防止。

物質数は令和5年1月時点



第二種特定化学物質

第二種特定化学物質とは

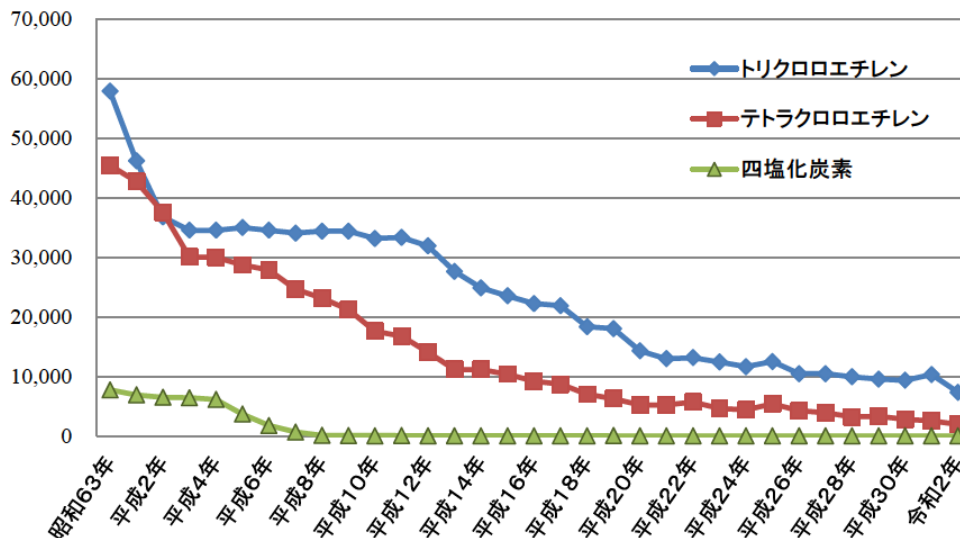
○環境中に広く残留し、人への長期毒性又は生活環境動植物への長期毒性のおそれがある物質で、政令で指定している物質(トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、四塩化炭素等の23物質を指定)

⇒蓄積性を有さない物質についても、環境中での残留の状況によって規制を行う。

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。届出者に対する予定数量の変更命令
- 第二種特定化学物質及び政令指定製品の取扱いに係る技術上の指針の公表
- 第二種特定化学物質及び政令指定製品の表示義務

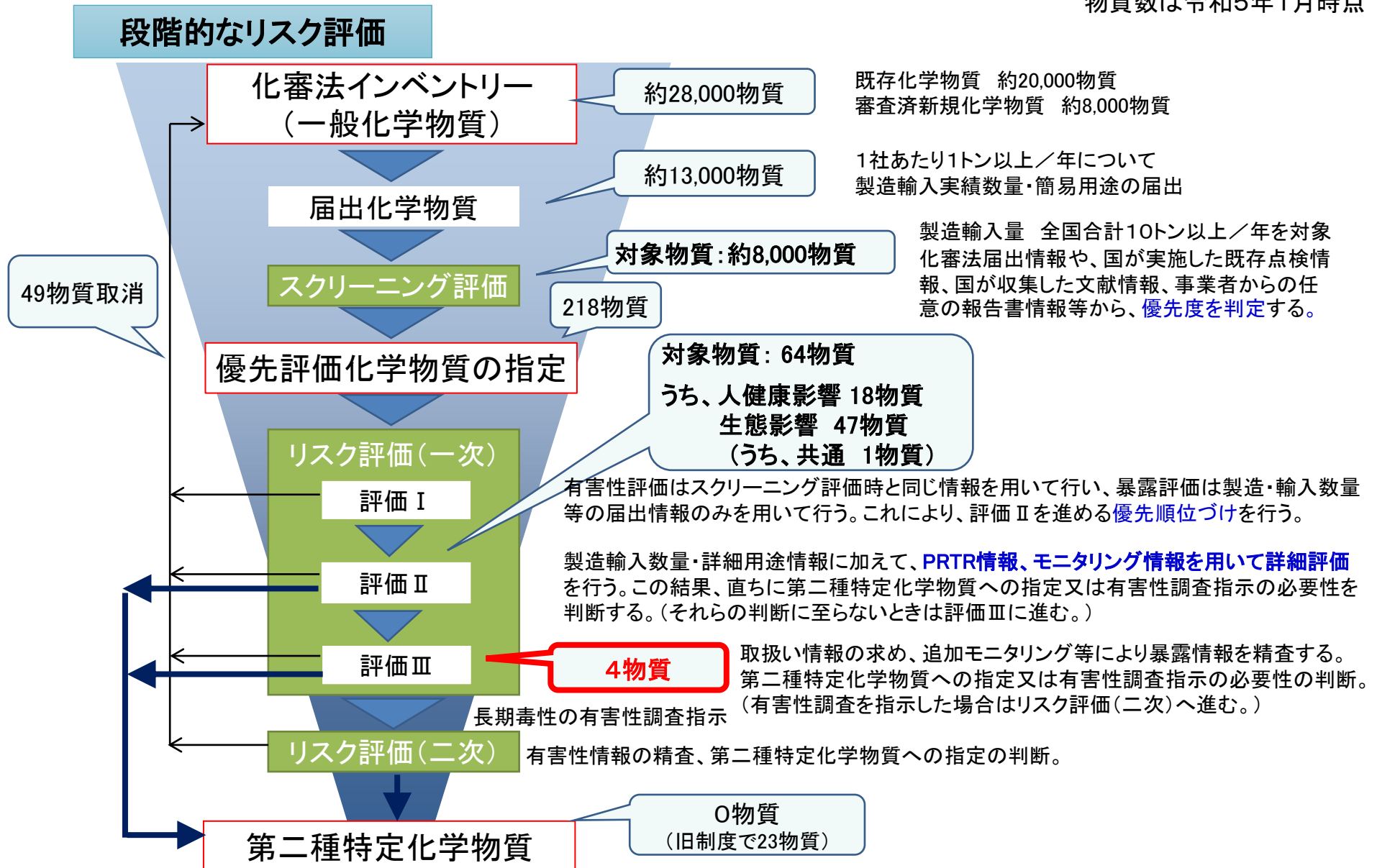
第二種特定化学物質の出荷数量(輸出及び中間物向け以外)の推移 (t)



※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。

化審法のスクリーニング評価・リスク評価

物質数は令和5年1月時点



化審法における生態リスク評価(一次)評価Ⅱ

- 予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)を比較してリスクを判定
- 変化物が環境中に残留すると考えられる場合には、変化物もリスク評価の対象
- PEC/PNEC ≥ 1 の場合、リスク懸念あり
- 化審法におけるリスク評価の詳細は下記ウェブサイトを参照
<http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/assessment.html>

有害性評価

- ・文献等から得られた有害性情報に不確実性を考慮し予測無影響濃度(PNEC)を算出する。

有害性情報 ÷ 不確実係数

PNEC

・藻類
・甲殻類
・魚類
の水生生物の有害性
情報等を活用

暴露評価

- ・地点別に予測環境中濃度(PEC)を算出する。
- ・PECの算出方法は次の2つ

- ◆ モニタリング調査による実測値
- ◆ モデルによる推計値

使用するモデル
G-CIEMS※1
PRAS-NITE※2

PEC

リスク判定

PEC / PNEC ≥ 1 : リスク懸念あり

PEC / PNEC < 1 : リスク懸念なし

各地点で判定

リスク評価の結果は、第二種特定化学物質の要件である「相当広範な地域においてリスクが懸念される状況」にかんがみ、リスクが懸念される地域の全国的な分布状況で示すことを基本とする。

※1 http://www.nies.go.jp/rcer_expoass/gciems/gciems.html

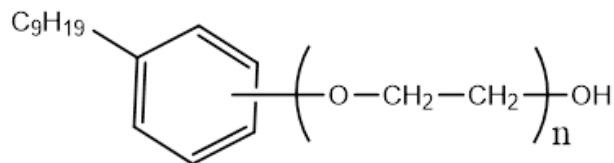
※2 <https://www.nite.go.jp/chem/risk/pras-nite.html>

α -(ノニルフェニル)- ω -ヒドロキシポリ(オキシエチレン) (別名ポリ(オキシエチレン)=ノニルフェニルエーテル) のリスク評価について

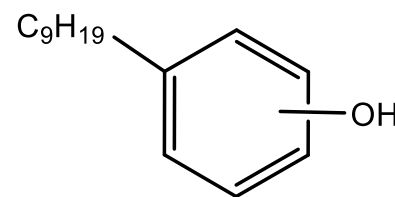
○標記化学物質(以下、本資料ではノニルフェノールエトキシレート(NPE)と記載する。)※1
については平成30年からリスク評価Ⅱ・Ⅲを実施。令和5年1月17日合同会合※2
において、リスク評価書を審議。

主な用途： 工業用洗浄剤(繊維、金属製品など)、プラスチック・ゴム乳化剤、
農薬展着剤、塗料乳化剤、皮革処理剤

○当該物質のリスク評価にあたっては、変化物であるノニルフェノール(NP)
($C_6H_4(OH)C_9H_{19}$)についても、あわせて評価を実施。



ノニルフェノールエトキシレート
(NPE)



ノニルフェノール
(NP)

※1 リスク評価書では α -(ノニルフェニル)- ω -ヒドロキシポリ(オキシエチレン) (別名ポリ(オキシエチレン)=ノニルフェニルエーテル)という名称を使用。

※2 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、化学物質審議会安全対策部会、中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会の合同会合

NPEの生態リスク評価について(有害性)

○ 主な論点として、NPE変化物であるノニルフェノール(NP)について、以下の2つのデータで総合的にリスクを評価することとなった。

- ・Watanabeら(2017)^{※1}のメダカ拡張1世代繁殖試験(Medaka Extended One-Generation Reproduction Test, MEOGRT)

→ 専門家会合を経てPNECは0.00030 mg/L以下

- ・Ward and Boeri(1991)^{※2}のAmericamysis bahiaを用いた試験のデータの取り扱いが論点となっていた。

→ PNECは0.00039 mg/L

※1 Watanabe H, Horie Y, Takanobu H, Koshio M, Flynn K, Iguchi T, Tatarazako N (2017) : Medaka Extended One-Generation Reproduction Test Evaluating 4-Nonylphenol. Environ Toxicol Chem 36:3254–3266.

※2 Ward TJ, Boeri RL (1991) : Chronic Toxicity of Nonylphenol to the Mysid, Mysisidopsis bahia. EnviroSystems Study No.8977-CMA, EnviroSystems Div. Resour. Anal. Inc., Hampton, NH:61 p. (ECOTOX No.55405)

リスク評価結果について（その1）

→モニタリング結果との関係の検討

NPについて、直近5年（2016年度～2020年度）のモニタリングデータにおける最大濃度データによるリスク評価結果は表のとおり。

PECwater／PNECwater比の区分	水生生物 変化物 NP	
	A. メダカ拡張1世代繁殖試験をキースタディとする場合	B. アミを用いた試験をキースタディとする場合
	PNEC 0.00030 mg/L以下 (0.30 µg/L以下)	PNEC 0.00039 mg/L (0.39 µg/L)
	51以上(39流域以上)	39(33流域)
$1 \leq \text{PECwater}/\text{PNECwater}$	449以上	453
$0.1 \leq \text{PECwater}/\text{PNECwater} < 1$	0	8
$\text{PECwater}/\text{PNECwater} < 0.1$		

PECwater: 予測環境濃度（水環境）、PNECwater: 予測無影響濃度（水環境）



NPの環境モニタリングによる実測濃度がPNECを超えた地点が多数確認されたことから、リスク低減に向けた対策の必要性が認められた。

リスク評価結果について（その2）

→排出源との関係を検討

○事業所ごとに実施している排水処理や産廃処理においては、油水分離や中和凝集処理のみの場合は、排水中にNPE等が残っている可能性がある。

○G-CIEMS※¹によるNPEの排出源寄与割合予測を行ったところ、多くの地点は洗剤等の化審法用途の寄与が大部分であることが示唆され、農薬(田)の寄与が最大で25%強ある地点もあった。



<NPEの今後の対策のあり方>

○今後の対策に当たっては、変化物NPのPNECはメダカのMEOGRTデータに基づく0.0003mg/L以下を採用し、対策の目標としては当面0.0003mg/Lとする。

○洗剤等開放系用途に用いられているNPEについては、それが環境中で生分解して生成する化学物質(NP)が相当広範な地域の環境において相当程度残留しており、生活環境動植物の生息又は生育に係る被害を生ずるおそれがあると認められる。

※¹ G-CIEMS:様々な排出源の影響を含めた暴露シナリオによる推計モデル

リスク評価結果について（その3）

＜結論＞

○したがって、NPEを第二種特定化学物質に指定し、リスク低減のための対策を行うことが適当である。

○リスク低減のための対策としては、NPE及びNPE使用製品に表示を義務づけるとともに、開放系用途を対象に技術上の指針を定め、NPEを使用する事業者には指針に基づく取組を講ずるよう促すことが適当である。

＜今後のスケジュール＞（不確定要素を含むため、前後する可能性がある。）

令和5年春	NPE使用製品に係る調査
令和5年7月	3省合同会合におけるリスク削減に向けた措置に係る審議
〃	中央環境審議会答申
令和5年秋以降	TBT通報、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
令和5年冬以降	改正政令公布
令和6年夏以降	施行

- ① α - (ノニルフェニル) - ω - ヒドロキシポリ (オキシエチレン) (別名ポリ (オキシエチレン) = ノニルフェニルエーテル) の生態リスク評価
- ② 鳥類卵内投与法による内分泌かく乱作用の評価法開発

化審法における動物試験削減の必要性

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案に対する附帯決議

平成二十一年五月十二日
参議院経済産業委員会

(中略)

- 十 試験に要する費用・期間の効率化や国際的な動物試験削減の要請にかんがみ、定量的構造活性相関の活用等を含む動物試験の代替法の開発・活用を促進すること。

また、国内外の法制度で明記されている動物試験における 3 R（代替法活用、使用数削減、苦痛軽減）の原則にかんがみ、不合理な動物実験の重複を避けるなど、3 R の有効な実施を促進すること。

(以下、略)

動物実験削減の国際的潮流

US EPAでは、農薬登録のための鳥類亜急性食餌試験（TG205）に相当する試験を削減



食品安全委員会

Food Safety Commission of Japan

内閣府

文字の大きさ

標準

大きく

食品安全総合情報システム

検索

トップ

キーワード検索

食品安全関係情報

会議資料

Q & A

評価書

研究情報

調査情報

ヘルプ

食品安全関係情報詳細

資料管理ID	syu05320140108
タイトル	米国環境保護庁(EPA)、鳥類での農薬試験を削減することを目的としたガイダンスの最終版を公表
資料日付	2020年2月19日
分類1	-
分類2	-
概要（記事）	米国環境保護庁(EPA)は2月19日、公衆衛生保護の維持を確保しつつ、鳥類での農薬試験を削減することを目的としたガイダンスの最終版を公表した。概要は以下のとおり。 EPAは、動物実験を減らすためのAndrew Wheeler長官による指令を実行する重要な次の一歩を踏み出した。EPAの新しい科学政策によって、EPAが屋外農薬を安全に登録するのに十分な他の情報を保有している場合、鳥類の試験は削減される。 屋外農薬の使用の承認を検討する際、EPAは通常、最大4種類の別個の鳥類毒性試験を検討している。農薬登録のための鳥類の亜急性食餌試験の免除及び後ろ向き分析(retrospective analysis)のサポートに関するガイダンスの最終版では、農薬登録決定が公衆衛生及び環境の保護に十分な情報をEPAが保有している場合、これらの研究の一部が免除される。年間平均6件の新規化学物質が登録されているため、当該ガイダンスの採用により、試験される鳥類の数は年間約720羽減少することが期待される。 EPAのガイダンスは、EPA及び動物の倫理的扱いを求める人々の会(People for the Ethical Treatment of Animals)によって実施された鳥類の急性及び亜急性食餌試験の後ろ向き分析に基づいている。EPAは自信を持って、鳥類の急性リスクを急性経口検査のみを用いて評価可能であることが、これらの研究により見い出されている。 背景：2019年9月、EPAのAndrew Wheeler長官は、動物実験の削減を積極的に遂行するようEPAに要求する指令を公表した。EPAは指令を支持し、2019年12月に会議を開催し、化学物質の安全性研究における動物実験の削減を達成するための新しいアプローチ方法(New Approach Methods, NAMs)について議論した。 「農薬登録のための鳥類の亜急性食餌試験の免除及び後ろ向き分析のサポートに関するガイダンス最終版」(2020年2月、27ページ)は、以下のURLから入手可能。 https://www.epa.gov/sites/production/files/2020-02/documents/final-waiver-guidance-avian-sub-acute-dietary.pdf

有害性調査指示（監視化学物質から第一種特定化学物質への指定）

第一種特定化学物質

（34物質）

難分解・高蓄積・人への長期毒性又は高次捕食動物への長期毒性あり

環境中への放出を回避

- ・製造・輸入許可制（必要不可欠用途以外は禁止）
- ・政令指定製品の輸入禁止
- ・回収等措置命令 等

有害性調査指示にあたり長期毒性を示唆する情報が必要

鳥類繁殖毒性試験で高次捕食動物への長期毒性を判断
（TG206 相当の20週試験）

監視化学物質

（38物質）

難分解・高蓄積・毒性不明

使用状況等を詳細に把握

- ・製造・輸入実績数量、詳細用途等の届出義務
- ・有害性調査指示（法第十四条）
- ・情報伝達の努力義務

鳥類繁殖毒性試験（TG206）の課題

【TG206の概要】

項目	方法および条件
試験生物種	推奨される鳥類種は、マガモ、コリンウズラ、ウズラ （1種又はそれ以上の種を用いる）
試験媒体	飼料
試験方式	給餌
試験期間	20週間
試験濃度	3濃度区（最高濃度：1000ppm）と対照区
生物数	1ペア/ケージ。1濃度区に12ペア。
助剤	被験物質の毒性を変化させない水、コーンオイル又は他の助剤。 飼料重量2%以下。
試験温湿度	親鳥は温度22±5℃、湿度50～75%。 貯卵、孵卵、孵化後育雛、若鳥等は鳥類種による。
照明	試験開始後8週間は、7～8時間明/日（短日照明） それ以降は、16～18時間明/日（長日照明）
給餌	親鳥：被験物質を含んだ飼料 雛鳥：被験物質を含まない飼料
観測・測定	死亡および中毒症状：毎日 親鳥の体重：試験開始時、産卵開始時、試験終了時 若鳥の体重：14日齢 親鳥の摂餌量 若鳥の摂餌量 肉眼的病理検査
結果の算出	NOEC（無影響濃度）および統計学的に有意な影響濃度

【毒性評価項目】

- ①親鳥
生存率、中毒症状、体重、摂餌量、曝露量、
産卵数、卵重量、異常卵発生率、卵殻厚、
肉眼的病理検査
- ②卵（胚）
無精卵率、胚発生率、孵化率
- ③雛（若鳥）
14日間生存率、中毒症状、体重、摂餌量、
肉眼的病理検査

【課題】

- ✓ 試験に費用と時間がかかる。
- ✓ 動物実験削減の国際的潮流
- ✓ エンドポイントの精緻化・高度化が必要
- ✓ 国内の鳥類GLP試験機関の撤退

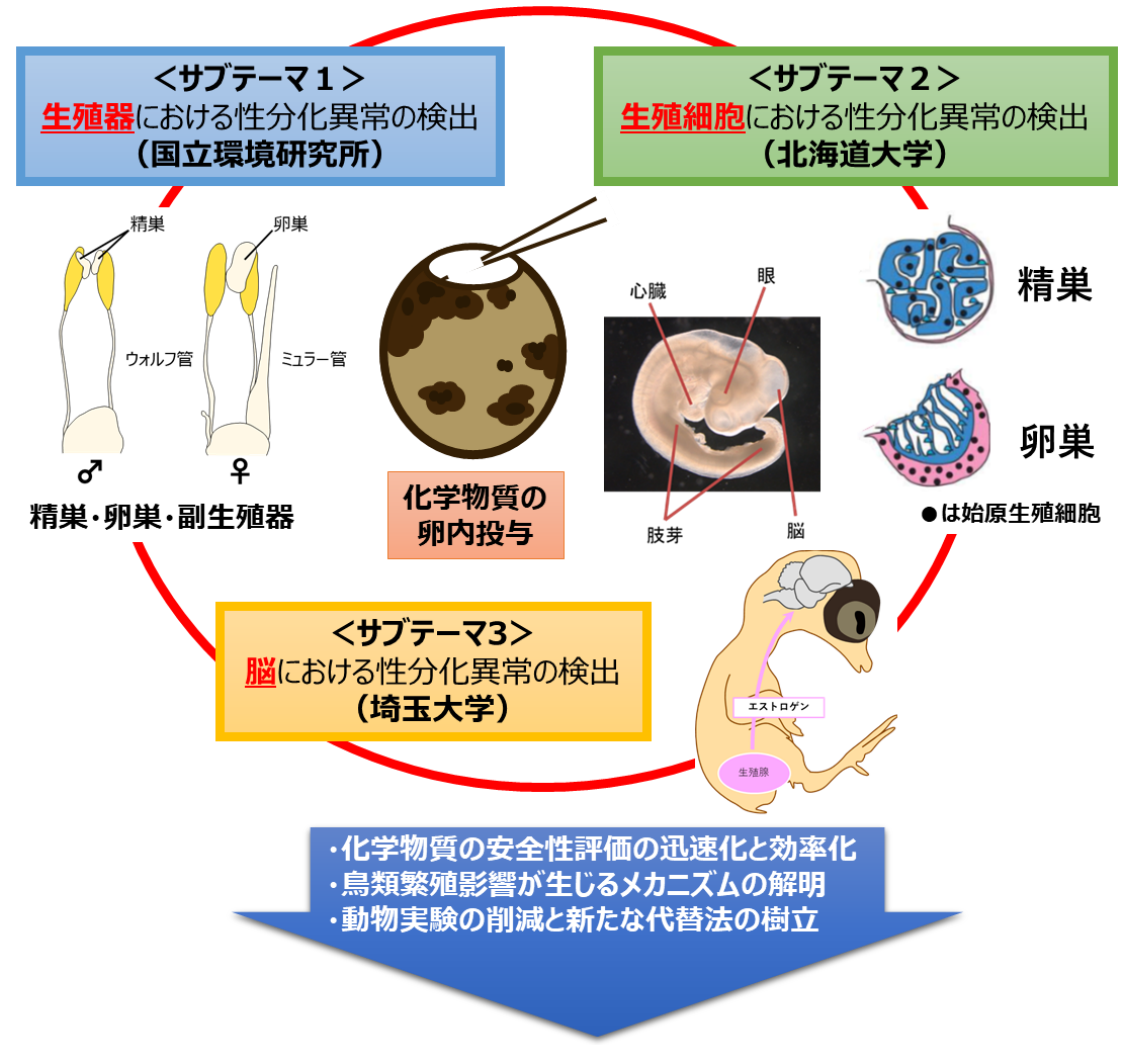
鳥類卵内投与法の開発

環境研究総合推進費（令和4年度～令和6年度）
「化学物質の鳥類卵内投与による性分化異常評価手法の開発とテストガイドライン化に向けた提案」
（研究代表機関：国立環境研究所）

- 【目的】
- 鳥類の性分化異常を検出するための有害性評価指標（エンドポイント）の検証
 - 新たな鳥類テストガイドライン化に向けた実効性と適格性の評価

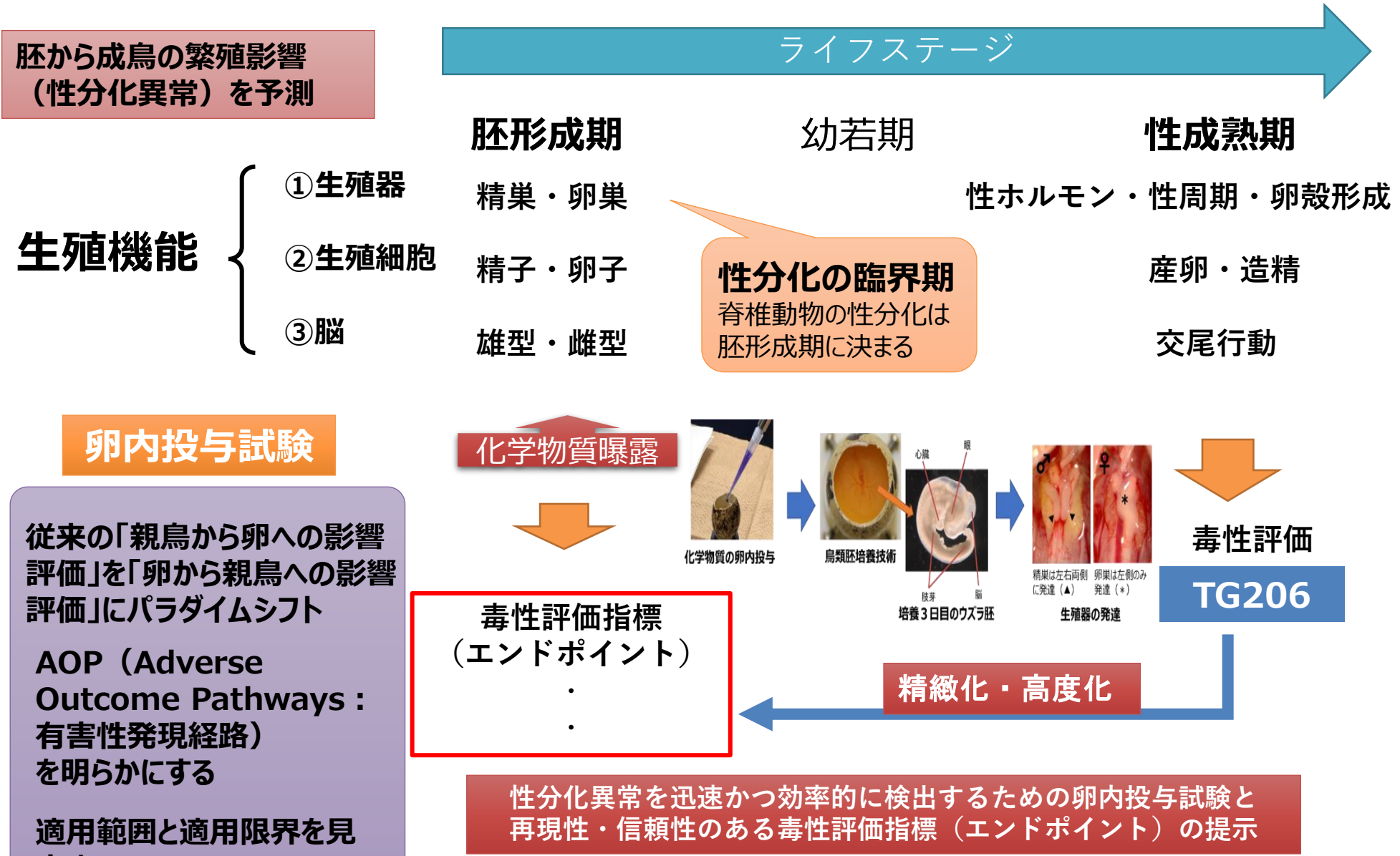
受精卵（胚）から成鳥の繁殖影響（性分化異常）を予測できるか？

性分化異常を迅速かつ効率的に検出するための卵内投与試験と再現性・信頼性のある毒性評価指標（エンドポイント）の提示



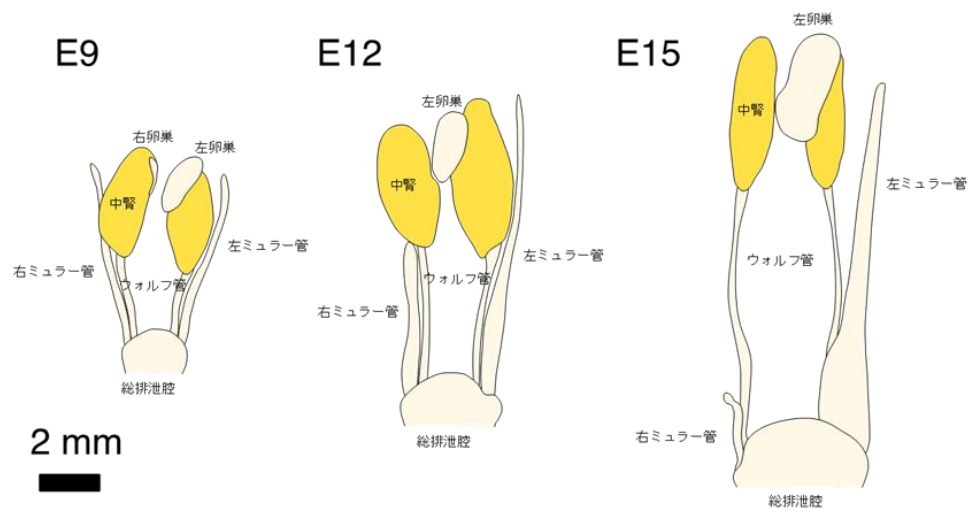
日本発の鳥類テストガイドライン化に向けた提案

鳥類卵内投与試験法の開発



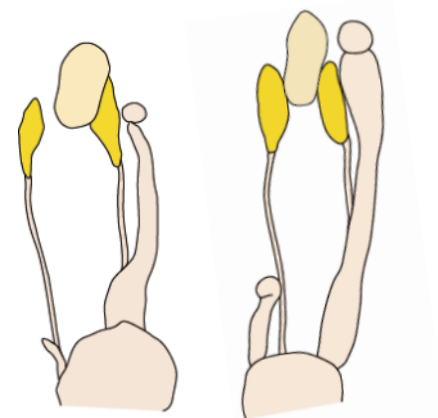
エストロゲン様作用の検出のためのエンドポイント候補

雌



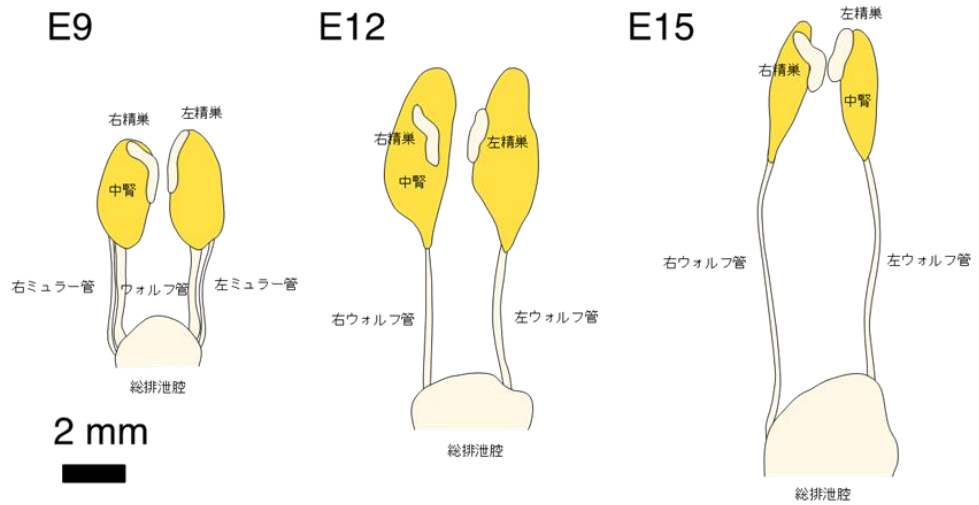
エストロゲン様化学物質曝露による生殖器官の形態異常

♀
(ZW)

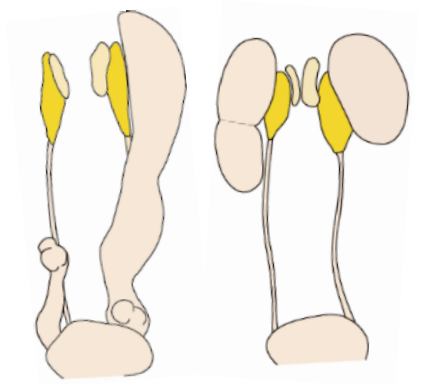


- 左右ミューラー管の肥大・嚢胞化

雄



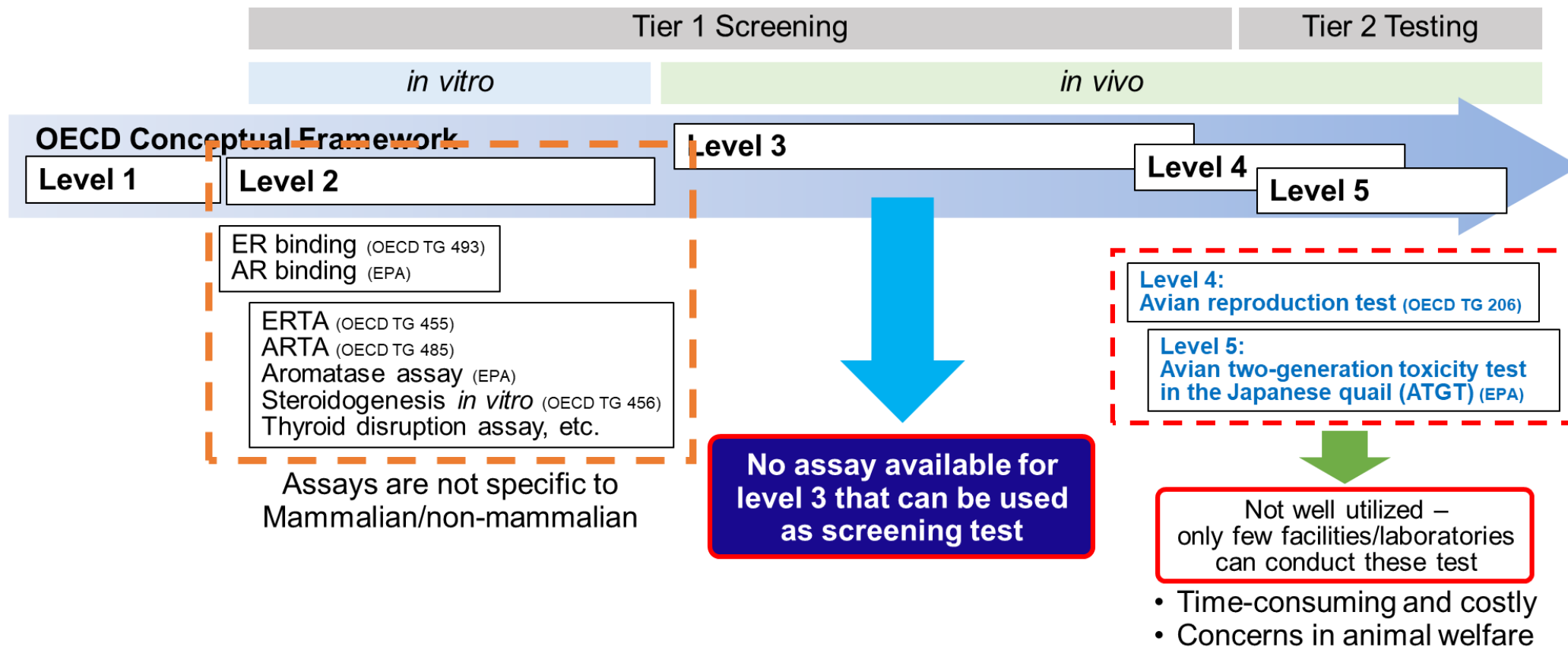
♂
(ZZ)



- ミューラー管の残留 (肥大・嚢胞化)
- 左側精巣の肥大 (卵精巣化)

OECD内分泌かく乱作用評価枠組みのレベル3 試験法として提案

The overall flow of endocrine disrupter assessment (OECD Conceptual Framework)



Objective

The main objective of this project is to develop **a standardized screening method for endocrine disruptors in birds** that:

1. assesses **hazard** of chemical substances
2. leads to a **reduction** in the number of animals used
3. is **cost and time effective**
4. falls under **level 3** of the OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors



Our proposed screening method:
***‘Avian In Ovo Screening Assay (AIOSA)
for Sex Steroid Hormone Disrupting Properties’***