



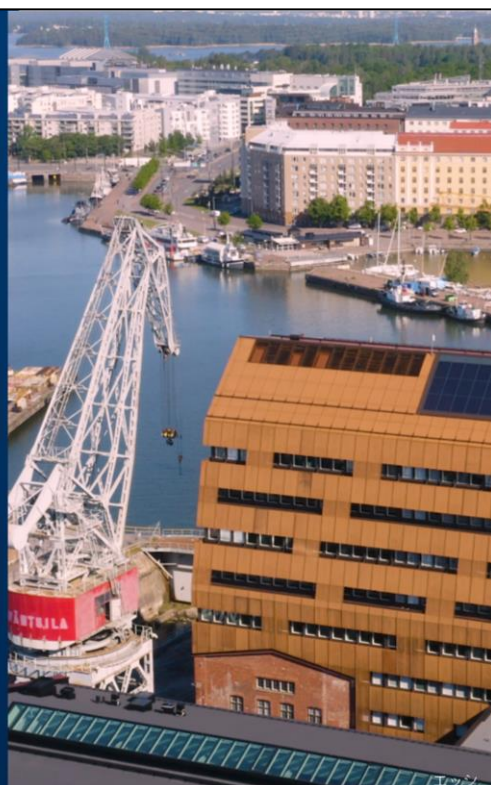
環境に焦点を当てた 内分泌かく乱物質に関する ECHAの最新情報

2024年3月7日

2023年度 内分泌かく乱作用に関する公開セミナー

Francesca Pellizzato

欧州化学品庁（ECHA）



皆さん、こんばんは。ヘルシンキから「こんばんは」と申し上げます。今、この写真に写っているビルの中から今日は講演をいたします。



Content

- Integrated Regulatory strategy for EDs
- ECHA experience on ED identification
- CLP criteria for Endocrine Disruption – regulatory framework
- ECHA's work on the CLP Guidance – focus on environment
 - ❖ Sources and assessment of information
 - ❖ Population relevance
 - ❖ Classification in the presence of other toxicity
 - ❖ Decision on classification
 - ❖ Thyroid specific considerations

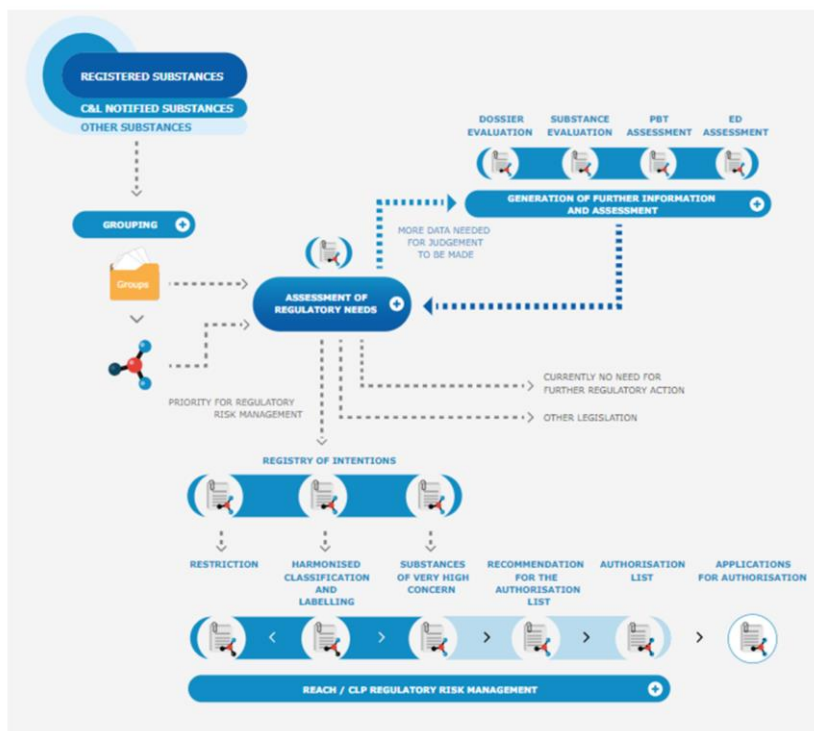
2

この講演の中で、まず内分泌かく乱物質を対象とした統合的な規制戦略を御紹介します。

次に、欧州化学品庁ECHAの内分泌かく乱物質EDの同定に関する経験、講演の内容のほとんどのは新しい内分泌かく乱作用に関するCLPのクライテリアに着目いたします。規制の枠組みが何なのか、そして、今現在私どもがやっております、このCLPガイダンスに関する作業について御紹介をいたします。

Integrated Regulatory Strategy

- Regulatory processes **interconnected**
- **Work on groups** is central to finding substances needing actions
- Iterative process
- Transparent
 - Annual report
 - Chemical universe
 - Publication of Assessment Regulatory Needs (ARNs)



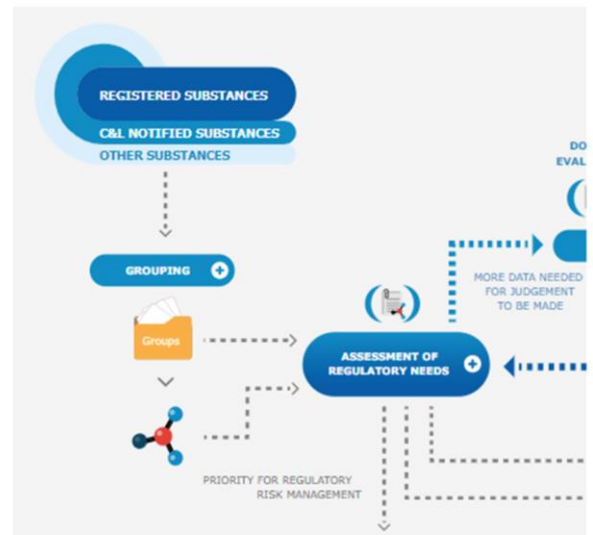
こちらの図ですが、統合的な規制戦略を示しております。様々な規制プロセスが相互に関連しているということが示されています。

そして、中心となっているのがグループ作業となっておりますが、物質を対象としておりまして、その中でもこの規制的な手続が必要なものを特定するというものです。そして新しいデータを抽出し、生成し、そしてさらなる行動が必要なものが何なのかを同定していきます。透明性のある手続です。

ECHAでは年次報告書を出版しています。また、化学物質の大母集団についての内容の公表、あるいは規制ニーズの評価などといったものも公表しています。これは規制ニーズ、ARNsと呼ばれています。

Registration and screening

- Currently **no specific ED information requirements under REACH**
- BUT: The registration data together with other available information allows identification of potential EDs
- ECHA generates **groups of substances** and identifies candidates for further work by MSCAs and ECHA itself;
- ECHA publishes for each group of substance the **Assessment of Regulatory Needs (ARN) report**
- Examples of groups of substances with ED properties: Bisphenols, phthalates, parabens



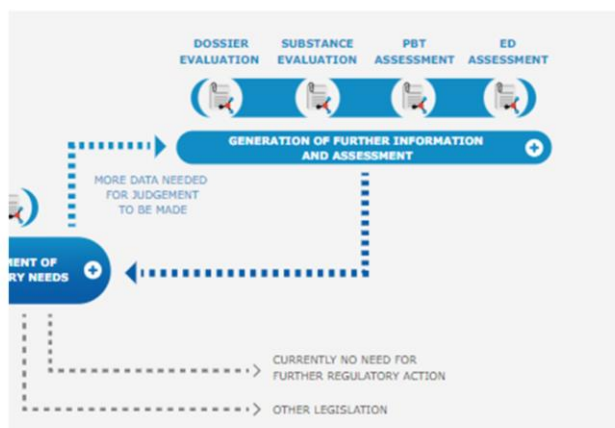
4

さて、まず最初のプロセスですが、登録とスクリーニングになります。そして、REACH規制では現在、特定のED情報の要求というのはありません。しかしながら、登録データとその他の利用可能な情報によって潜在的なEDsを同定することができます。

また、この物質群を作成することによってさらに作業すべき候補を特定することができます。これは加盟国あるいはECHA自体がその候補を特定します。先ほど申しあげましたように、ECHAではその評価報告書を公表しています。ウェブサイトでも公表されております。業界の皆様にも公表しております。

そして物質群の例に関して、ED特性を有するものとしてビスフェノール類、フタル酸エステル類、それからパラベン類といったものがその物質群の例になります。

Generation of further information and assessment



- The work with groups helps to identify **which data needs to be generated** or further assessed for a particular substance to clarify whether the substance has hazardous properties.
- The main **tools for generating missing hazard information** are:
 - compliance checks and
 - substance evaluation.
- The data is then assessed to determine whether it confirms the hazard.
- A dedicated **expert group** has been established to support Member States in the ED assessment (ED EG).
- Member States consult the ED EG before a substance enters the formal substance evaluation or SVHC identification decision-making process.

さて情報の生成に関してですが、これは2つのプロセスによることになっています。

まず、コンプライアンスのチェックをやっています。これはECHAが有害性情報を取得するために行っています。それから、物質評価もやっています。データが評価され、そしてその物質に有害性が確認できるかどうかというのが判断されます。この評価というのは簡単ではありませんので、ECHAでは専門家グループを設立しています。加盟国を支援する専門家になります。そして、ED評価をしています。

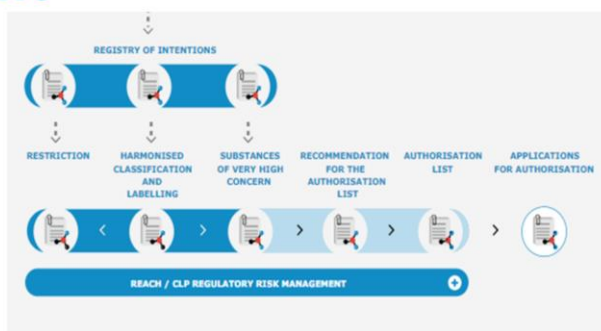
また、これは物質が公式の意思決定に入る前に行います。例えば物質の正式な物質評価、または高懸念物質SVHCとして特定する判断過程に入る前に行っています。

Regulatory Risk management

Hazards can be confirmed either through:

- **Harmonised classification and labelling (CLH)**
- **Identification as a Substance of Very High Concern (SVHC):** a substance that gives rise to an equivalent level of concern as PBT/vPvB or CMR. The substance is then placed on the Candidate List.

Those have consequences for the company level risk management and they trigger or enable authorities to take further regulatory risk management.



Under REACH, two main further regulatory risk management tools are available:

- **Authorisation, which involves two steps after substance has been included in the Candidate List:**
 - **Recommendations for the Authorisation List:** ECHA prioritises and recommends substances from the Candidate List for inclusion in the Authorisation List. The Commission takes the final decision on inclusion.
 - **Applications for authorisation:** If a substance is on the Authorisation List, it cannot be placed on the market or used after the sunset date unless an authorisation has been granted for a particular use. Companies need to submit their applications for authorisation to ECHA.
- **Restriction:** A restriction limits or bans the manufacture, placing on the market or use of a substance that poses an unacceptable risk to human health or to the environment.

Stakeholders are informed about a substance entering regulatory risk management in the registry of intentions until outcome and the public activities coordination tool (PACT).

6



規制リスクの管理に関してですが、その確認方法としては分類と表示の調和、あるいはその物質が高懸念物質 (SVHC) として同定されるか否かによって管理されます。

現在、同等の懸念がある物質に対して行われている2つの主要な規制リスク管理ツールを利用しています。認可リストへの推奨あるいは認可申請ということで、そちらが同定されるとこのリストの中に入ってくるわけです。もちろん、そこには懸念もあります。

例えば上市、使用を制限するのかどうかということで、リスク管理に関してのこの認可と制限に関してですが、認可ということは物質が候補リストに含まれた後、ECHAはまず最初に、その物質を候補リストの中で優先順位を決定しなければなりません。委員会が認可リストへの掲載を最終決定します。そして、企業は認可申請をします。もし物質が認可リストに掲載されている場合は市場に上市することができません。あるいは、その日没日以降に当該物質を使用することはできません。

制限についてです。このプロセスは、製造、上市、使用の制限または禁止をするというものでして、ヒトの健康や環境に許容できないリスクが対象となります。ステークホルダーはこういったプロセスについて公的活動調整ツール、ウェブサイトで通告をされます。加盟国に対してイニシアチブが全ての中に網羅されていると

いうことになっております。

Candidate List

LEGISLATION

CONSULTATIONS

SEARCH FOR CHEMICALS

SUPPORT

ECHA > Search for chemicals > Candidate List

Candidate List of substances of very high concern for Authorisation

(published in accordance with Article 59(10) of the REACH Regulation)

Notes:

- Authentic version:** Only the Candidate List published on this website is deemed authentic. Companies may have immediate legal obligations following the inclusion of a substance in the Candidate List on this website including in particular Articles 7, 31 and 33 of the REACH Regulation.
- Numerical identifiers:** Each candidate list entry covers both anhydrous and hydrated forms of a substance. The CAS number shown in an entry is typically for the anhydrous form. Hydrated forms of the substance identified by other CAS numbers are still within the scope of the entry.
- Other numerical identifiers:** For those entries with "-" in the EC number and CAS number columns, a non-exhaustive inventory of EC and/or CAS Registry numbers describing substances or groups of substances considered to fall within the scope of the Candidate List entry is included, where practicably possible. This information can be accessed through the "Details" button of the selected entry.

> Filter the list

Page 1 of 1 50 Items per Page Showing 16 results.

— First Previous Next Last —

Substance name	EC No.	CAS No.	Date of inclusion	Reason for inclusion	Decision	IUCLID dataset
4,4'-sulphonyldiphenol	201-250-5	80-09-1	17-Jan-2023	<ul style="list-style-type: none"> Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) 	D(2022)9120-DC	
Phenol, alkylation products (mainly in para position) with C12-rich branched alkyl chains from oligomerisation, covering any individual	-	-	08-Jul-2021	<ul style="list-style-type: none"> Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 	D(2021)4569-DC	

FURTHER INFORMATION

- More information about Candidate list of Substances of Very High Concern for Authorisation
- Data on Candidate List substances in articles
- Reason for inclusion

See a problem or have feedback?

7



こちらは候補リストのスクリーンショットになります。実際にECHAのウェブサイト
で御覧いただけます。フィルター可能なリストになっています。そのフィルタリング
はなぜ含まれているのか、例えばどの物質が入っているのか、EDCの候補でヒト
の健康や環境に許容できないリスクをもたらす物質であるかどうかというのを確
認することができます。

右側には、いろいろな文書を検索する部分もあります。

Regulatory risk management under REACH

- **Aim:** promote the substitution and ensure a high level of protection until the transition to safer alternatives takes place
- **28** substances in the candidate list due to ED properties (mainly phthalates and bisphenols)
 - 6 ED HH, 16 ED ENV, 6 ED HH+ENV
- Substances with ED properties are already subject to **authorisation requirements (7 in Annex XIV) & restriction (3 in Annex XVII)**, others are on-going
- Several EU legislations make reference and require actions based on the identification of ED properties under REACH

そして、この規則のリスク管理に関してですが、これは安全な代替品への移行が行われるまでの間に代替を促進し、高いレベルの防護を確保します。

現在、28物質がこの候補リストの中にED特性として網羅されています。主にフタル酸エステル類とビスフェノール類でして、16物質がED物質として同定されています。6物質がヒト、そして環境への影響ということで分類されています。また、既に認可要件及び制限の対象である物質も入っています。しかし、幾つかのEUの登録に関しては、それぞれの特性の同定に基づく措置に基づいて行われるということになります。

ECHA's experience so far in the assessment and identification of EDs under REACH

- **Under REACH there are no specific Information requirements for endocrine disruption**
 - Limited capacity to request data under the Compliance check process
 - (For ENV) data requested mainly under Substance Evaluation (SEV)
 - ECHA collaborating with European Commission to revise the standard information requirement under REACH
- Identification of SVHC is based on the Equivalent level of concern (ELOC) REACH Art 57(f)
- **Under REACH there are no specific criteria for ED nor a definition**
- Assessment is based on a case-by-case basis on the WHO/IPCS (2002) definition:
"exogenous substances that alter function(s) of the endocrine system and consequently cause adverse health effects in an intact organism or its progeny, or (sub)populations"
- Need to identify three elements:
 - Adversity (For ENV adversity relevant at the level of population)
 - Endocrine activity
 - Biologically plausible link between adversity and endocrine activity
- Complex assessment based on Weight of Evidence (**WoE**)
 - Expert judgement needed

9



では、私たちのこれまでの経験についてですが、REACHでは現在内分泌かく乱作用に関する具体的な情報要求というのはありません。特に、コンプライアンスのチェック過程に基づくデータ要求には制限があります。

データというのは、通常は物質の評価という加盟国が行うその手続によって決められます。しかし、欧州委員会とともに協力をしながらこの見直しを行うことになっています。最終的にそれがいつになるのかということはまだ決まっていません。

ということで、先ほど申し上げましたように、REACHではEDの特性、それから高懸念物質、そういったものが同定されています。それと同時にそれを変更し、内分泌かく乱作用を同定すると、代替のものを提案するという手続もあります。

また具体的な定義に関してですが、その定義はケース・バイ・ケースで行われます。WHO/IPCSの定義がここで紹介されています。ただ、物質の有害性を特定するための定義を模索しているということで、生物学的な個体群に有害健康影響を及ぼす外因性の物質なのか、そうでないかも同定しなければなりません。この3つの要素を同定する必要があります。

ECHA’s ED Expert group (ED EG)

<ul style="list-style-type: none">• ED assessment is not easy• The ED expert group gives support to Member States contributing to the efficiency of the evaluation process (for REACH, biocides and soon CLH)• It gives informal scientific and non-binding advice<ul style="list-style-type: none">• Identification of data generation needs• Interpretation of data received from Industry• Contribution to development of approaches for testing strategies and assessments• It does not take any formal decision; this remains a responsibility solely of the competent authority• Meetings are coordinated, held and chaired by ECHA (3 meetings per year)	<table><tr><td>Authorities: Member States and EEA</td><td>AT, BE, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, IE, IT, LT, NL, NO, PL, RO, SE, SK, SI</td></tr><tr><td>Industry stakeholders</td><td>CEFIC, ECETOC, CONCAWE</td></tr><tr><td>Public interest stakeholders</td><td>EEB, HEAL, CHEM Trust, HSI, PETA, ETUC</td></tr><tr><td>European Commission</td><td>DG GROW, DG ENV, DG JRC, DG SANTE</td></tr><tr><td>Others</td><td>EFSA, CH, OECD</td></tr></table>	Authorities: Member States and EEA	AT, BE, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, IE, IT, LT, NL, NO, PL, RO, SE, SK, SI	Industry stakeholders	CEFIC, ECETOC, CONCAWE	Public interest stakeholders	EEB, HEAL, CHEM Trust, HSI, PETA, ETUC	European Commission	DG GROW, DG ENV, DG JRC, DG SANTE	Others	EFSA, CH, OECD
Authorities: Member States and EEA	AT, BE, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, IE, IT, LT, NL, NO, PL, RO, SE, SK, SI										
Industry stakeholders	CEFIC, ECETOC, CONCAWE										
Public interest stakeholders	EEB, HEAL, CHEM Trust, HSI, PETA, ETUC										
European Commission	DG GROW, DG ENV, DG JRC, DG SANTE										
Others	EFSA, CH, OECD										

10 <https://echa.europa.eu/endocrine-disruptor-expert-group>

この理由から、ECHAはED専門家グループというのを設立しています。このグループは加盟国をサポートするためのグループとして、REACHそれから殺生物剤、そして新しいクライテリアであるCLHも対象となるというものです。つまりハーモナイゼーション、ラベル化などをやっていくということです。

このグループでは非公式な、科学的で拘束力のない助言を提供しますが、データの特定なり、あるいは具体的な物質にどういったデータが必要なのかといった情報も提供します。公式な意思決定は行いません。それは所轄官庁に責任が一元化されます。

そして、ECHAが調整、開催、議長を務める会議は年3回開催されます。スライドにありますように、それぞれの専門家グループの当局なりメンバーが掲載されています。そして、フォローをするということもやっています。

ECHA's ED Expert group (ED EG) – work done so far

- 27 meetings
- 122 substances discussed (some substances more than once)
- Mostly REACH substances
 - 36 under assessment
 - 15 postponed
 - 6 concluded not ED
 - 6 inconclusive conclusion
 - 26 concluded ED
- Lower numbers for biocides
 - 29 under assessment
 - 3 concluded ED
 - 1 postponed

こちらのスライドは、具体的な今まで行ってきた専門家グループの活動になります。27回会合が開催されていて、122の物質について議論を行っています。最初のものに関しては複数回議論したと、そういうものもあります。

そしてスライドで報告したように、それぞれの評価が分類されています。REACHの対象物質がほとんどですが、中には殺生物剤といったものも入っています。

NEW CLP criteria for Endocrine Disruption

それでは、次に新しいCLP基準について内分泌かく乱作用のお話をしたいと思います。

Legislation

REACH

The **REACH Regulation** aims to improve the protection of human health and the environment from the risks that can be posed by chemicals.

[Read more](#)

PIC

The **PIC Regulation** administers the import and export of certain hazardous chemicals and places obligations on companies who wish to export these chemicals to non-EU countries.

[Read more](#)

POPs

The **POPs Regulation** bans or severely restricts the production and use of persistent organic pollutants in the European Union.

[Read more](#)

CLP

The **CLP Regulation** ensures that the hazards presented by chemicals are clearly communicated to workers and consumers in the EU through classification and labelling of chemicals.

[Read more](#)

CAD/CMRD (OELs)

The **Chemical Agents Directive (CAD)** and the **Carcinogens, Mutagens or Reprotoxic substances Directive (CMRD)** provide a framework for setting occupational exposure limits, forming an integral part of the EU's mechanism for protecting the health of workers.

[Read more](#)

DWD

The revised **Drinking Water Directive** aims to protect citizens and the environment from the harmful effects of contaminated drinking water and to improve access to drinking water.

[Read more](#)

BPR

The **BPR** aims to improve the functioning of the biocidal products market in the EU, while ensuring a high level of protection for humans and the environment.

[Read more](#)

WFD

The **Waste Framework Directive** sets out measures addressing the adverse impacts of the generation and management of waste on the environment and human health, and for improving efficient use of resources which are crucial for the transition to a circular economy.

[Read more](#)

Batteries

The **Batteries Regulation** aims to make batteries sustainable throughout their life cycle, and to protect citizens and the environment from risks of harmful chemicals in batteries. It also acknowledges the important role of batteries in transitioning to clean energy.

[Read more](#)

御覧いただいているのは、これもウェブサイトからのスクリーンショットになりますが、様々な規制があって、現在ECHAはこのような規制をフォローしています。今後、まだこの数は増えることになっています。

The Regulatory framework

- Harmonised classification is the **first step** and **cornerstone** for many risk management actions
 - Biocides a.s. (re)assessment and authorisation
 - PPP a.s. (re)assessment and authorisation
 - Authorisation and restriction under REACH
 - Generic restriction (GRA)
 - A variety of other pieces of downstream legislations=> Classification already has a wide and significant impact
- Even more central with the classification criteria for the new hazard classes (supporting **one substance, one assessment**)
- CLP 2.0 is part of the revisions under CSS (**Chemicals strategy for sustainability**)

14



CLTは、この中にある一つというということで、当初からこれについては追従してきたものですが、第1のステップでし、多くの様々な管理行動の中心となります。特に殺生物剤の評価・認可、また殺虫剤についてもそうですが、認可・規制を行うことが重要です。

そしてREACH規制におけるジェネリックの規制、また川下での法規制の下で様々な管理が行われます。そして、その物質が分類されるかされないかということについての行動をとるものです。分類、表示について、これは非常に大きなインパクトを与えるものです。

そして、このインパクトについては、新しいそのほかのクラスが導入されますとさらに重要性が増すものです。また、1物質1評価という概念が支持されています。

さらに、CLPの改定版につきまして、その中では新たなその他のクラスが導入されることになります。これが持続可能性に向けた化学物質戦略CSSの改正の一部となります。

Chemical Strategy for sustainability

ENDOCRINE DISRUPTORS

The Commission will:

- propose to establish **legally binding hazard identification** of endocrine disruptors, based on the definition of the WHO, building on criteria already developed for pesticides and biocides, and apply it across all legislation;
- ensure that **endocrine disruptors are banned in consumer products** as soon as they are identified, allowing their use only where it is proven to be essential for society;
- strengthen **workers' protection** by introducing endocrine disruptors as a category of substances of very high concern under REACH;
- ensure that sufficient and appropriate **information is made available to authorities** to allow the identification of endocrine disruptors by reviewing and strengthening information requirements across legislation;
- accelerate the development and uptake of **methods to generate information** on endocrine disruptors through screening and testing of substances.

これは欧州委員会のコミットメントで、持続可能性に向けた化学物質戦略を導入しています。

どのような行動をとるかということについてはここに入っていて、御覧いただいている内容が内分泌かく乱作用に関わるものですが、委員会としては野心的な目標を設定して、法的な拘束力のある分類の中でEDの同定を行うということで、昨年規制として導入されました。

さらにまた、内分泌かく乱物質については消費者製品から同定されたらすぐに禁止されることになりました。また、労働者の保護も強化されることになりまし、十分に適切な情報を当局に提示することも求められています。これがREACHの規制の改正の中で行われることで、まだこれは実証されておりません。

さらに情報作成の方法についても、これはその方法を作成し、そして速やかに導入していくということです。

New Hazard Classes and Criteria to CLP



COM Regulation 2023/707 adds the following properties/hazard classes:

- Endocrine disruption
 - ED HH Cat 1 and Cat 2
 - ED ENV Cat 1 and Cat 2
- Persistent, Bioaccumulative, Toxic
 - PBT/vPvB (one hazard class, no sub-categories)
- Persistent, Mobile, Toxic
 - PMT/vPvM (one hazard class, no sub-categories)

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023R0707>

昨年、委員会の規制707、これが新しいその他のクラスということで導入されました。CLPへの新たな有害性クラスとなります。

そして、このヒトの健康に関するものがカテゴリー1と2、また環境に関わるものがそれぞれカテゴリー1と2で導入されています。恐らく御存じだと思いますが、追加的にそのほかのクラスが導入されています。この毒性あるいは生体蓄積性、PBTとvPvB、この有害性クラスについては1つになります。また、新たな概念として難分解性、移動性と毒性を見るものもあります。これがPMT/vPvMとなりますが、これはもちろん本日の私のお話の対象ではありません。私の話としては本日はEDのクライテリアになりますので、そこからは外れるものとなります。

Criteria for ED ENV

- Substance is classified when
- i) *endocrine activity* and
 - ii) *adverse effect* and
 - iii) *biologically plausible link between* adversity and endocrine activity is established
- Cat 1 – Known or presumed endocrine disruptors
 - Cat 2 – Suspected endocrine disruptors

Hazard categories for endocrine disruptors for the environment	
Categories	Criteria
CATEGORY 1	<p>Known or presumed endocrine disruptors for the environment</p> <p>The classification in Category 1 shall be largely based on evidence from at least one of the following:</p> <p>a) animal data;</p> <p>b) non-animal data providing an equivalent predictive capacity as data in point a.</p> <p>Such data shall provide evidence that the substance meets all the following criteria:</p> <p>(a) endocrine activity;</p> <p>(b) an adverse effect in an intact organism or its offspring or future generations;</p> <p>(c) a biologically plausible link between the endocrine activity and the adverse effect.</p> <p>However, where there is information that raises serious doubt about the relevance of the adverse effects identified at population or subpopulation level, classification in Category 2 may be more appropriate.</p>
CATEGORY 2	<p>Suspected endocrine disruptors for the environment</p> <p>A substance shall be classified in Category 2 where all the following criteria are met:</p> <p>(a) there is evidence of:</p> <p>i. an endocrine activity; and</p> <p>ii. an adverse effect in an intact organism or its offspring or future generations;</p> <p>(b) the evidence referred to in point (a) is not sufficiently convincing to classify the substance in Category 1;</p> <p>(c) there is evidence of a biologically plausible link between the endocrine activity and the adverse effect.</p>

17

具体的には、このような形になっています。環境のためのEDのクライテリアですが、この内容につきましてはヒトの健康についてもよく似ていて、そして基準、クライテリアはよくそろった形になっています。基本的にはこれが内分泌かく乱物質としてこの内分泌かく乱作用がある、有害性がある、また有害性と内分泌活性に生物学的に妥当な関連性が確立されているという場合に分類されるものであります。

そしてカテゴリーは2つあって、カテゴリー1に分類されるのは既知または推定される内分泌かく乱物質、2は疑義がある物質となります。物質がカテゴリー2に入る場合というのは、カテゴリー1に分類されるだけの証拠が十分でないということで、疑いがあるとなるわけです。ガイダンスにはもう少し詳細に書いてありますが、基本的にはこれがその違いであって、十分にカテゴリー1に入れるだけの証拠が無いということで2になります。

New elements of the CLP revisions

- For each new hazard class for ED
- Definitions
- Classification criteria for substances
- Concentration limits for mixtures (generic or specific)
- Hazard communication:
 - New hazard statements (EUH)
 - No symbol/pictogram yet for the new hazard classes (to be discussed at UN-GHS)

Concentration limits for mixtures

Component classified as:	Generic concentration limits triggering classification of a mixture as:	
	Category 1 endocrine disruptor for the environment	Category 2 endocrine disruptor for the environment
Category 1 endocrine disruptor for the environment	≥ 0,1 %	
Category 2 endocrine disruptor for the environment		≥ 1 % [Note 1]

Note: The concentration limits in this Table apply to solids and liquids (w/w units) as well as gases (v/v units).

Note 1: If a Category 2 endocrine disruptor for the environment is present in the mixture as an ingredient at a concentration ≥ 0,1 % a SDS shall be available for the mixture upon request.

Hazard statements

Classification	Category 1	Category 2
Symbol/pictogram		
Signal Word	Danger	Warning
Hazard Statement	EUH430: May cause endocrine disruption in the environment	EUH431: Suspected of causing endocrine disruption in the environment
Precautionary Statement Prevention	P201 P202 P273	P201 P202 P273
Precautionary Statement Response	P391	P391
Precautionary Statement Storage	P405	P405
Precautionary Statement Disposal	P501	P501

Delegated Regulation 2023/707 (amends Annex I to CLP)
Entered into force: 20 April 2023



また、その他の新しいクラスが新たなこのCLP改正に合っていて、混合物については濃度限界値が入っていますし、また新たな有害性のステートメントも入っています。

ピクトグラムは未設定です。この新たな有害性クラスについてのシンボルとピクトグラムについて、これはまた今後UN-GHSの中で議論を予定しております。混乱がないようにするためにということです。OECDのレベルで限定目的の実務グループがあって、その中でも議論が行われ、新しいカテゴリーをやはりGHSで導入するかどうかという話が行われますが、もちろんこれにつきましてはまだ時間がかかるでしょう。

Application dates of 2023/707 (new hazard classes)



また、この新たな有害性クラスの適用日についてですが、それほど詳細についてお話しするつもりはありませんが、御覧のように物質が既に市販の物質である場合と新規の物質である場合との間に違いがあります。既に市販されている物質については、移行期間が設けられています。したがって、2026年11月1日より新たな規制として新しい分類と表示が義務づけられることになります。混合物も同じであって、やはり既に市販の混合物の場合は移行期間が設けられています。そして、新しい混合物の場合にはその有効となる期間が違います。そして、物質のほうがより後の導入となります。

Implications



- Member States can already make CLH proposals for new hazard classes
- CLH-report template has been revised
- Industry can already self-classify on voluntary basis

After the expiry of the transition period, it will be mandatory to indicate if the substance is classified in any of the new hazard classes.

既に加盟国は新たな有害性クラスに関するCLH提案を実施することが可能になっています。

企業は、物質について自主的な方法で既にEDの分類を行っています。義務化されるのは、先ほど前のスライドでお示した期間以降になります。

IT-development necessary

Industry can update their registrations and notifications only when IUCLID has functionality to indicate the new Hazard Classes →

Planned IUCLID release April 2024.



Need IUCLID update before can inform ECHA

After the expiry of the transition period, it will be mandatory to indicate if the substance is classified in any of the new hazard classes.



21

また、幾つかITの開発を行わなければならなくなりますが、ECHAが今IUCLIDの改定に取り組んでいて、これが公表されるのは2024年4月となります。これがあることによって基本的に企業は新たな登録・表示義務をすることになります。

Updates already available

- CLH tempate updated to include new hazard classes
- [Formats and templates - ECHA \(europa.eu\)](#)
- Interim info package on ECHA website available
- [New hazard classes 2023 - ECHA \(europa.eu\)](#)

ECHA > Legislation > CLP > New hazard classes 2023

CLP

Understanding CLP

Classification of substances and mixtures

Labelling and packaging

Harmonised classification and labelling (CLH)

New hazard classes 2023

Alternative chemical name in mixtures

Understanding Seveso

CBL Inventory

Legislation

The role of testing in CLP

Enforcement

Substitution to safer chemicals

Nanomaterials

Addressing substances of concern

New hazard classes 2023

The European Commission has published a Delegated Regulation amending CLP Regulation, which sets out new hazard classes and criteria for the classification, labelling and packaging of substances and mixtures.

It applies to all chemical substances and mixtures placed on the EU market under REACH. It also applies to active substances in biocidal products and plant protection products, which are normally prioritised for harmonised classification in the EU.

This EU legislation is binding to manufacturers, importers, downstream users and distributors placing substances on the European Union market. Member States will also refer to the new hazard classes and criteria when making proposals for harmonised classification and labelling.

The new hazard classes are:

- ED HH in Category 1 and Category 2 (Endocrine disruption for human health)
- ED ENV in Category 1 and Category 2 (Endocrine disruption for the environment)
- PBT (persistent, bioaccumulative, toxic), vPvB (very persistent, very bioaccumulative)
- PMT (persistent, mobile, toxic), vPvM (very persistent, very mobile)

New EU hazard statements:

Hazard class and category code	Hazard statement code	Hazard statement
ED HH 1	EUH380	May cause endocrine disruption in humans
ED HH 2	EUH381	Suspected of causing endocrine disruption in humans
ED ENV 1	EUH430	May cause endocrine disruption in the environment
ED ENV 2	EUH431	Suspected of causing endocrine disruption in the environment

SEE ALSO

- Delegated Regulation 2023/702 amending CLP Regulation (EC) No 1272/2008
- Understanding CLP

Q&As

- What new elements does the Commission Delegated Regulation (EU) 2023/707 of 19 December 2022 add to the CLP Regulation?
- What are the obligations for companies following the entry into force of the Commission Delegated Regulation (EU) 2023/707 of 19 December 2022?

22

様々な情報がウェブサイトを提供されています。中間的なパッケージもありますし、また新しいクライテリアに関する情報も提供されています。新しいCLHのテンプレートも含まれていて、新しい有害性クラスについての情報が提供されていて、リンクはここにあるとおりです。

22

ED CLP Guidance

では、次に実際のガイダンスについてです。

Guidance update

→ 'Guidance on the Application of the CLP Criteria'

- Part 3
 - 3.11 ED for HH
- Part 4
 - 4.2 ED for ENV
 - 4.3 PBT/vPvB
 - 4.4 PMT/vPvM

Ongoing guidance consultations

REACH CLP BPR PIC

> Guidance on the preparation of dossiers for harmonised classification and labelling (v. 3.0)

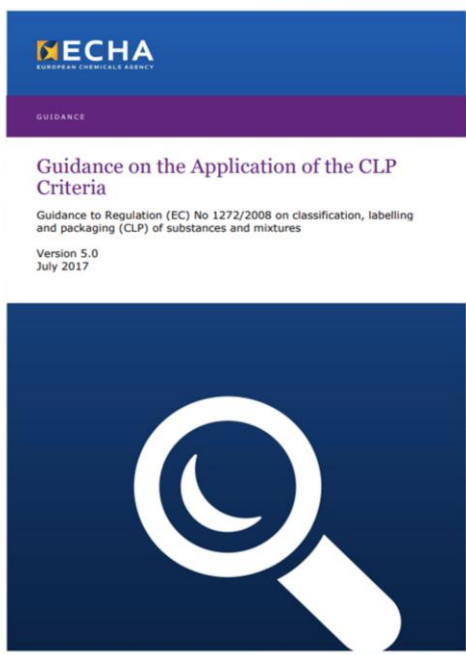
▽ Application of the CLP criteria, Parts 3.11 and 4.2: Endocrine disruption (HH and ENV)

Draft to PEG

Download document [PDF]
(09/2023)
Composition of PEG [PDF]

24

<https://echa.europa.eu/support/guidance/consultation-procedure/ongoing-clp>



ECHAは、ガイダンスを提供することを義務づけられました。新しい分類ということで、ヒトと環境に作用するED等ですが、このプロセスはまだ継続中です。現在相談中ということでして、既存の文書はECHAのウェブサイトで見いただくことができますが、今後、変更が加えられる可能性があります。もし関心があれば文書をウェブサイトで見いただくことができます。

Timelines

Q1 2023	Delegated act publication/entry into force
Q1 2023	ECHA experts initiated work on the guidance text
Q2 2023	ED expert group consultations until 31 May
Q3 2023	Launch of PEG and RAC consultations
Q1 2024	Revision of the guidance based on comments received
Q2 2024	Second round of comments
Q3 2024	Guidance publication
Q2 2025-Q4 2026	Transitional period ends for substances

EFSA provided
valuable support
during drafting

Drafting work and consultation is currently on-going.
Changes may still be introduced during review process.
Following slides reflect ECHA’s current views.

これがおおよそのタイムラインになります。もう去年から文書の作成に着手をしていまして、専門家グループの協議も行っています。この専門家グループはこのために設立されています。その中には選考委員らも入っていますし、産業界も入っています。

今現在、この文書の改定を進めています。そして、最終的なガイダンスは2024年の10月に公表されます。今日お話ししている内容は、現在の既存のドラフトになっていますが、今のこの専門家グループの協議によってこれが変更される場合もあります。EFSAも素案の作成に支援を提供してくれています。彼らが担当しているところをサポートしてくれます。

Background for drafting the CLP guidance on EDs

- The **ECHA/EFSA guidance** used and considered mostly applicable to the ED Category 1 for HH and ENV.
- The following new paragraphs have been included:

- Definitions
- Identification of the data
- Classification criteria
- Classification in the presence of other toxicity
- Evaluation of the data
- Weight of evidence
- Decision on classification
- Setting specific concentration limits
- Classification criteria for mixtures, different tiers
- Hazard communication by labelling
- Additional labelling provisions
- **Illustrative examples for classification – best way to illustrate differences between Cat 1, 2 and NC**
 - **10 examples for ENV**



26



ガイダンスですが、ECHA/EFSAのガイダンスに基づいていまして、これは2018年に作成されたものです。

EDの分類ということで、これはヒト・環境を対象にしたカテゴリー1となりますが、新しいクライテリアがありますので、カテゴリー2も含まれます。それがこのガイダンスの主なタスクになるわけです。

そして、その証拠をよりよく説明できるようにする、なぜ、どういう理由で分類されたのか、そして実際の濃度・限界値の設定あるいは分類のクライテリアでECHA/EFSAガイダンスに入っていないものなども含まれます。また、幾つかの事例も紹介されますが、カテゴリー1・2それからNC (Non classification) の違いを説明するといった部分もあります。これは今までは含まれていませんでした。

Scope of the CLP guidance on EDs

- The **ED criteria** do not differentiate among modalities, thus they **cover all ED MoAs**
- **Focus of the guidance is on the EATS modalities which are the most understood:**
 - ❖ there is a relatively good mechanistic understanding on how substance-induced perturbations may lead to adverse effects via an endocrine-disrupting MoA.
 - ❖ there are at present standardised test guidelines for *in vivo* and *in vitro* testing available where there is a broad scientific agreement on the interpretation of the effects observed on the investigated parameters
- The **general principles also applicable to non-EATS modalities**
- Similarly, **focus on vertebrates (fish and amphibians)**
 - ❖ if available, information on invertebrates, birds and reptiles should be assessed and can be used to conclude on classification

EDの分類、クライテリアは介在様式を区別していないために、EDの作用機序を網羅することになります。

ガイダンスの焦点は、主にEATSの介在様式が対象になります。これが一番よく理解されているからです。これはECHAのガイダンスに則っています。メカニズムについて比較的よく理解されていますし、そして物質によって引き起こされるその乱れがどのように内分泌かく乱作用機序を介して有害影響につながるかなどといったことが説明されています。そして、標準化されたガイドラインが*in vivo*、*in vitro*の試験に関して定義されていまして、そしてこの調査のパラメータに認められた影響の解釈について幅広い科学的合意などが得られることになります。

また、一般原則はEATS以外の様式にも適用されますが、もし情報があれば、その物質をEATS介在様式に照らし合わせて定義することもできます。脊椎動物、主に魚類と両生類に焦点を当てていますが、もし無脊椎動物、鳥類、爬虫類に関する情報があればそれらも評価し、分類の結論に役立てることもできます。

Identification of hazard information

- Information on **endocrine related adverse effects** for the environment is normally obtained from animal studies
 - In the future non-animal methods with equivalent predictive capacity to animal studies may be available;
 - Information from read-across or analogy if common MoA.
- Information on **endocrine activity** generally comes from *in vivo* or *in vitro* mechanistic studies
 - Also non-animal methods which provide equivalent predictive capacity to *in vivo* mechanistic studies
 - Information from read-across, *in silico* models or omics approaches, if available.
 - endocrine activity may also be inferred from observed adverse effects ('EATS-mediated' parameters)
- For **biological plausibility**, existing scientific knowledge can be used, e.g. textbooks and scientific literature
 - Several adverse outcome pathways (AOPs) have already been established
 - continuous development of additional AOPs

この情報のソース、厳選に関してですが、そのためには3つのクライテリアを満たさなければなりません。

まず、環境に対する内分泌関連の有害影響に関する情報ということで、これは主に動物実験から得られます。しかし、将来的には非動物実験の試験法も利用可能になるかもしれないと考えています。また、この情報がリード・アクロスのアプローチ、または類推思考(アナロジー)といったアプローチから入手することもできるのではないかと考えています。特に共通の作用機序がある場合はそのとおりです。

さて、内分泌活性に関する情報というのは、*in vivo*あるいは*in vitro*のメカニズム研究から一般に得られますが、これは動物を用いない手法から提供される場合もあります。また、リード・アクロスなアプローチ、*in-silico*モデル、あるいはOMICSのアプローチからの情報入手も可能になります。そして、この情報はいわゆるEATS介在パラメータから入手することも可能になると思います。これは内分泌かく乱活性を推測可能にするかもしれません。

さて、生物学的に妥当な関連性については、科学的な知識を利用できると考えています。教科書や科学文献などが対象になるかと思っています。例えば有害性の発現経路(AOP)、これはOECDが既に支持していますのでこれを使うこともできますし、現在開発中のAOPなども対象になるかと思っています。

Evaluation of hazard information

For the EATS modalities, the Revised OECD GD 150 provides guidance on how to interpret parameters normally investigated in (eco)toxicity guideline studies:

- ❑ Parameters that inform on **adverse effects**:
 - "EATS-mediated"
 - "Sensitive to, but not diagnostic of, EATS"
- ❑ Parameters that inform on **endocrine activity**:
 - *In vitro* mechanistic
 - *In vivo* mechanistic
 - "EATS-mediated"

In addition, results from well-performed and reported studies from the open literature may also include endocrine endpoints and can provide just as valuable and useful knowledge as results from guideline studies

EATSの介在様式についてですが、OECDのガイドラインに基づいて行います。パラメータは、このガイダンスに基づいて情報を入手しています。有害影響に関するものもそうですし、内分泌活性に関するパラメータもそうです。

有害影響に関してはEATS介在とEDに関する重みが重いもの、つまりこの有害性情報が含まれていますから、その機序的な理解、そういったものが入っています。そして、感受性があるが、診断的な断定には至らないもの、これは弱いというふうになりますが、これはその他の説明がつくという場合で、そのためにはこのEDに関するさらなる情報が必要になります。

さて、EDの活性に関するパラメータですが、*in vitro*、*in vivo*のメカニズムがどこで測定するかによって必要になりますし、また情報としてはその活性に関する介在のEATSが何なのかというものを見なければなりません。もちろんガイドラインだけではなくて試験結果を見る必要もあります。これは有益な知見の提供につながると考えています。

Use of mammalian data for environment

Annex I: 4.2.2.3.4. *Using a weight of evidence determination, evidence considered for the classification of a substance as an endocrine disruptor for human health referred to in section 3.11 shall be considered when assessing the classification of the substance as an endocrine disruptor for the environment under section 4.2.*

- Effects on mammals can also give information on endocrine disruption in non-mammalian vertebrates
- Data on mammals and other taxa should be considered together in a holistic approach as part of the available evidence for reaching a conclusion on the need to classify the substance.

例えば環境影響への利用ということで法的な様々な文献を使うこともできます。哺乳類のデータを哺乳類ではない脊椎動物の内分泌かく乱に利用することができます。そして、環境生物へのデータとしてそれを活用することもできます。そして、情報がきちっとその個体群との関連性があるかどうかといったことも立証する必要があります。魚類なのか哺乳類なのかということです。

そして、このコンセプトは既にECHAのガイダンスに分類されていますが、動物実験が対象になっていまして、哺乳類のものに関してはもう既にありますので、追加のテストは必要ないということになります。



Population relevance

個体群の関連性についてです。

Population relevance – text in the current guidance

Annex 1: 4.2.1.2.1. Substances and mixtures fulfilling the criteria of endocrine disruptors for the environment based on evidence referred to in Table 4.2.1 shall be considered to be known, presumed or suspected endocrine disruptors for the environment unless there is evidence conclusively demonstrating that the adverse effects identified are not relevant at the population or subpopulation level.

Annex 1: 4.2.2.1. Where there is evidence conclusively demonstrating that the adverse effects identified are not relevant at the population or subpopulation level, the substance shall not be considered an endocrine disruptor for the environment.

The assessment of the scientific evidence shall consider as adverse an effect that may impact the maintenance of wildlife populations.

Relevance of affected parameters:

- Effects on growth (body weight and length), development and reproduction (such as fecundity, sex ratio, hatching success and offspring survival) in single species are considered relevant by default
- Behavioural endpoints that affect population
- Effects in non-reproductive organs are considered relevant at the level of population when accompanied by a pattern of effects on other more apical parameters
- Effects in mammals needs to be considered in the assessment for wildlife from a different perspective
- In some cases, they may not be relevant because no impact at population level

Effect level:

- Statistically significant difference compared to the control and the biological relevance need to be considered

32



一つの環境へのテキストとして大事な概念が、個体群との関連性になります。

これは重要ですが、ちょっと議論を呼ぶものです。いろいろな意見が専門家からも提供されています。

その個体群との関連性ということですが、この影響を受けるパラメータの関連性を見ます。一般的に成長、発生、繁殖への影響を見ます。これは初期設定として見ます。また、この個体群に影響を及ぼす行動学的エンドポイントも見なければなりません。特に非生殖器官における影響は、自動的に個体群との関連性があると言えませんが、特定の決定的なパラメータに及ぼす影響パターンを伴うかどうかということを見ていく必要があります。

哺乳類への影響に関してですが、これを評価しなければなりません。これは野生生物に対するという別の観点から考慮する必要があります。そして、それが個体群との関連性がある、ないといったことをそこから判断しなければなりません。この個体群の維持・保持には関係がないという結論になる場合もあります。

影響レベルですが、統計学的な有意差が対照群と比較してあった場合、しかもそれが生物学的関連性を考慮する必要があるという場合は、これは考えなければなりません。

Population relevance – Specific considerations for thyroid

Data from mammals:

- Thyroid histopathological findings observed in rat are considered relevant at the population level if observed together with impairment of growth/development and/or reproduction.
- If the data package does not contain information on more apical endpoints because those were not investigated, the population relevance cannot be excluded

Data from amphibians:

- In the case of amphibians, normally apical endpoints are investigated together with thyroid histopathology.
 - changes in thyroid histopathology are considered adverse at the population level when observed together with effects on development (i.e., accelerated or asynchronous).
- Population relevance can be excluded only if thyroid histopathology is observed and development was investigated, but no concomitant effects were observed.
- If effects on development were not investigated, it cannot be excluded that changes in development would have occurred if changes in thyroid histopathology are observed.
 - in such cases changes in histopathology should be considered relevant at the population level unless available information demonstrate the contrary.

甲状腺に関しては特別な考慮事項があり、その場合は哺乳類のデータを使うことができます、しかし、もしそのデータが十分ではない場合は魚類なり両生類の結果を見る必要があります。

甲状腺に関する、例えばラットで認められた病理組織学的所見があった場合は、それを個体群レベルとして関連性があると考えます。成長、発育、生殖における障害と併せて認められた場合は関連性があると考えます。

例えば試験でこれが実証されていなかった場合には慎重なアプローチをとりまして、この個体群との関連性はないというふうに結論づけなければなりません。しかし、両生類に関してですが、決定的な(アピカルな)エンドポイントも試験しなければなりません。これは少し違う状況になるかと思えます。したがって、甲状腺の病理組織学的変化が発育影響と併せて認められた場合は、個体群レベルに対しても有害として見るということになります。

そして、もしその他の決定的なエンドポイントを調査し、それが陰性であった場合には個体群との関連性というものを除外することができます。病理学的な視点もそこに入ってきます。

発育影響が調べられなかった場合は、発育影響が生じる可能性というのは除外できません。特に病理組織学的変化が認められれば除外できないということになります。それは個体群との関連性があるということになります。もちろん、ほかに何か

入手可能情報があればそのとおりと限りません。

Population relevance (2)

Annex 1: 4.2.2.1 (Table 4.2.1) However, where there is information that raises serious doubt about the relevance of the adverse effects identified at population or subpopulation level, classification in Category 2 may be more appropriate.

- Classification as Category 2 may be more appropriate when effects are observed, but there are serious doubts that those effects would be relevant at the population or subpopulation level
- This conclusion needs to be taken with caution using a weight of evidence approach

また、附属書の中にはカテゴリー2のほうが適切だという場合があります。何か非常に深い疑念を生むような情報が存在する場合はということですが、その事例に関しては合意が形成されていません。かなり議論が行われましたが、これは最終的にはケース・バイ・ケースで、重み付けアプローチを用いて慎重に判断することになるかと思います。カテゴリー2に関してはそういうことになります。



Classification in the presence of other toxicity

他の毒性が存在する場合の分類についてです。

Classification in the presence of other toxicity

Annex I: 4.2.2.2.2. Adverse effects that are solely non-specific consequences of other toxic effects shall not be considered for the identification of a substance as endocrine disruptor for the environment.

- Substances shall not be classified if such an adverse effect is produced solely as a non-specific secondary (indirect) consequence of other toxic effects.
- The presence of **other toxicity** i.e. (adverse) effects other than the endocrine-related adverse effects shall not be used to negate findings of endocrine-related adverse effects
- If ED effects observed with **co-occurring other toxicity**, case by case evaluation considering aspects such as dose/concentration response and severity of the other toxicity
- Endocrine-related adverse effects observed **below the concentration where other toxicity is observed**, can be considered as secondary to other (non-endocrine) toxicities only if substantiated by the MoA analysis (comparative assessment needed)

もう一つの、このガイダンスの中の概念というのは、その他の毒性がある場合の分類となります。

というのは、このクライテリアが物質の分類について有害影響が他の毒性作用の二次的な非特異的な結果にとどまるような場合には、EDとして同定する判断材料にはならないと書いてあります。したがって、もしそのような他の毒性がある場合、ED関連の有害事象以外の作用がある場合には、これは内分泌関連有害影響の所見を否定するために用いてはならないとなっています。

さらに、他の毒性も併発しながらEDの影響が認められた場合には評価はケース・バイ・ケースで行うものであるということで、その際は用量・濃度反応でその他の毒性の重篤度などの面を考慮するものとなっています。

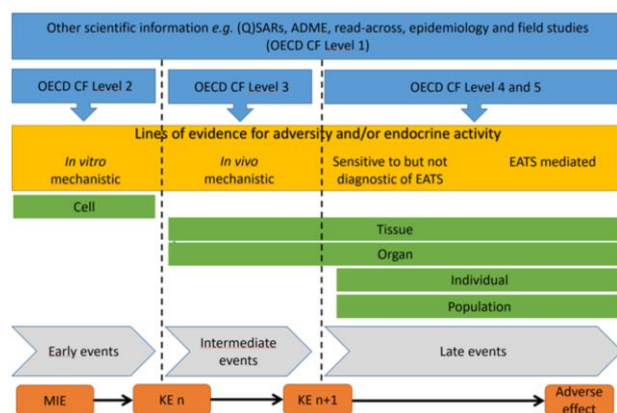
さらに、他の毒性が認められる濃度以下で認められる内分泌関連の有害影響が、この作用機序分析によって立証された場合に限り、その他内分泌以外の毒性による二次的なものであるとみなすことができるとされています。

Biologically plausible link

- First step is to gather information from scientific literature / existing knowledge on possible endocrine-related MoAs related to the types of adverse effects and endocrine activity observed for the substance
- The evidence available for the substance shall be assessed against the **hypothesis for mode of action**
- Existing **adverse outcome pathway (AOPs)** and modes-of-actions can be used **as a starting point** for the postulated mode of action against which the evidence can be systematically organised.
- Evidence on adverse effect(s) and endocrine activity, assessed for **dose and temporal concordance**, can provide **empirical support to the Key Events (KEs)**.

!!! For non-mammalian data, the empirical support will be mainly based on the evaluation of the dose/concentration-response relationship due to the available data set not often allowing for the evaluation of the temporal concordance and consistency among species (often only studies on a single species are available).

Annex I: 4.2.2.3.3. *Using a weight of evidence determination, the link between the endocrine activity and the adverse effects shall be established based on biological plausibility, which shall be determined in light of available scientific knowledge. The biologically plausible link does not need to be demonstrated with substance specific data.*



そして、生物学的に妥当なリンクということですが、これを確立するためには作用機序の仮説を立てなくてはなりません。

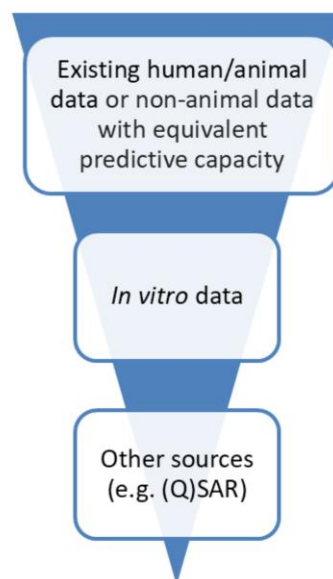
既存の有害性発現経路を支持する、そうでなければその開始点としては仮説を立てて作用機序を考えることになるわけです。そして、経験的に有害作用と内分泌活性の関連性を想定することになります。

また、時間的な一致性が認められて主要有害事象が裏づけられるのを見ることになりますが、通常環境ではそれほど多くのデータがなく判断することが困難です。なので、主に用量・濃度反応性の情報に基づくことが多くなって、この時間的な一致性あるいは一貫性あるデータを入手できないことになります。というのは、ほとんどの場合は単一種類に関する研究しか入手できないからです。

Weight of evidence – factors to be considered

Annex I: 4.2.2.3.2. *In applying the weight of evidence determination and expert judgement, the assessment of the scientific evidence referred to in section 4.2.2.3.1 shall, in particular, consider all of the following factors:*

- (a) *both positive and negative results;*
- (b) *the relevance of the study design for the assessment of adverse effects and its relevance at the population or subpopulation level, and for the assessment of the endocrine activity;*
- (c) *the adverse effects on reproduction, growth/development, and other relevant adverse effects which are likely to impact on populations or subpopulations;*
- (d) *the quality and consistency of the data, considering the pattern and coherence of the results within and between studies of a similar design and across different species;*
- (e) *the route of exposure, toxicokinetic and metabolism studies;*
- (f) *the concept of the limit dose (concentration), and international guidelines on maximum recommended doses (concentrations) and for assessing confounding effects of excessive toxicity;*
- (g) *where available, adequate, reliable and representative field or monitoring data or results from population models.*



御覧いただいているリスト、これは科学的根拠の重み付けに当たってどのような要素を考慮すべきかを書いています。陽性・陰性両方の結果、そして試験デザインの妥当性、またデータの一貫性・質、さらに曝露経路、また存在する場合にはこのフィールドまたはモニタリングデータ、これも可能性として使用することができます。



Decision on classification

分類の決定についてです。

Decision on classification (1)

- Classification based on:
 - **Strength of evidence** for the three elements (adversity, endocrine activity, biological plausible link) in **WoE approach**
- **Expert judgement** necessary
- Evidence for the three elements always needed for both cat 1 and cat 2
- **Population relevance** of the adversity needed for both cat 1 and cat 2
- Plausible biological link always needed:
 - existing knowledge on endocrinology / (eco)toxicology may be sufficient to assess the biological plausibility (e.g. if MoA mainly established and empirically supported on the basis of EATS-mediated parameters).
 - understanding of the key event relationship (KER) based on previous documentation and broad acceptance (e.g. established AOP)
- However, classification warranted also when there is not enough information to postulate a detailed mode of action due to the lack of thorough mechanistic information (e.g. when difficult to identify specific modality due to complexity and cross-talk of endocrine system)

40



では、この物質の分類をどう決めるのか。分類1か2か、分類しないのか、をどう判断するのかということになりますが、やはり3つの要素に基づいて判断されることになります。有害性、内分泌活性、生物学的関連性、この要素で見ますが、科学的重み付けのアプローチを使うことができますが、非常に複雑なものです。したがって、専門家の判断が必要とされます。

最終的には、我々は3つの要素の証拠が常に必要であって、カテゴリー2に入れる場合も必要です。また、個体群との関連性も重要となります。これらの要素が認められない場合には分類されないということになります。たとえその情報が内分泌活性についてあっても十分ではないことになります。

先ほど御説明いたしましたが、生物学的な関連性について、これも常に必要とされます。しかし、既存の知識を評価することになり、また、キーイベントの関連性についての理解も必要になります。例えば確立されたAOPなどです。また、多くの場合、物質の分類について、例えば詳細な作用機序がない場合、十分な情報がないために推定するだけの十分な情報がない場合でもクラス分けが必要となります。例えば内分泌活性の情報はあるが、具体的な作用機序は分からないというような状況であっても、物質の分類は可能となります。

Decision on classification (2)

- Elements to be considered in deciding between category 1, category 2 and no classification:
 - ✓ **Consistency of results** e.g. positive and negative / pointing towards different directions
 - ✓ issues with **study design** such as dose/concentration level setting etc.
 - ✓ **lack of some data** that would be needed to increase certainty
- Some illustrative scenarios (and examples) provided in the guidance (e.g. on the basis of 'EATS mediated' or 'sensitive to, but not diagnostic of, EATS' parameters)
- The advice given in the guidance is not binding, but tries to illustrate the most likely outcomes
- Ultimately, **case-by-case decision**

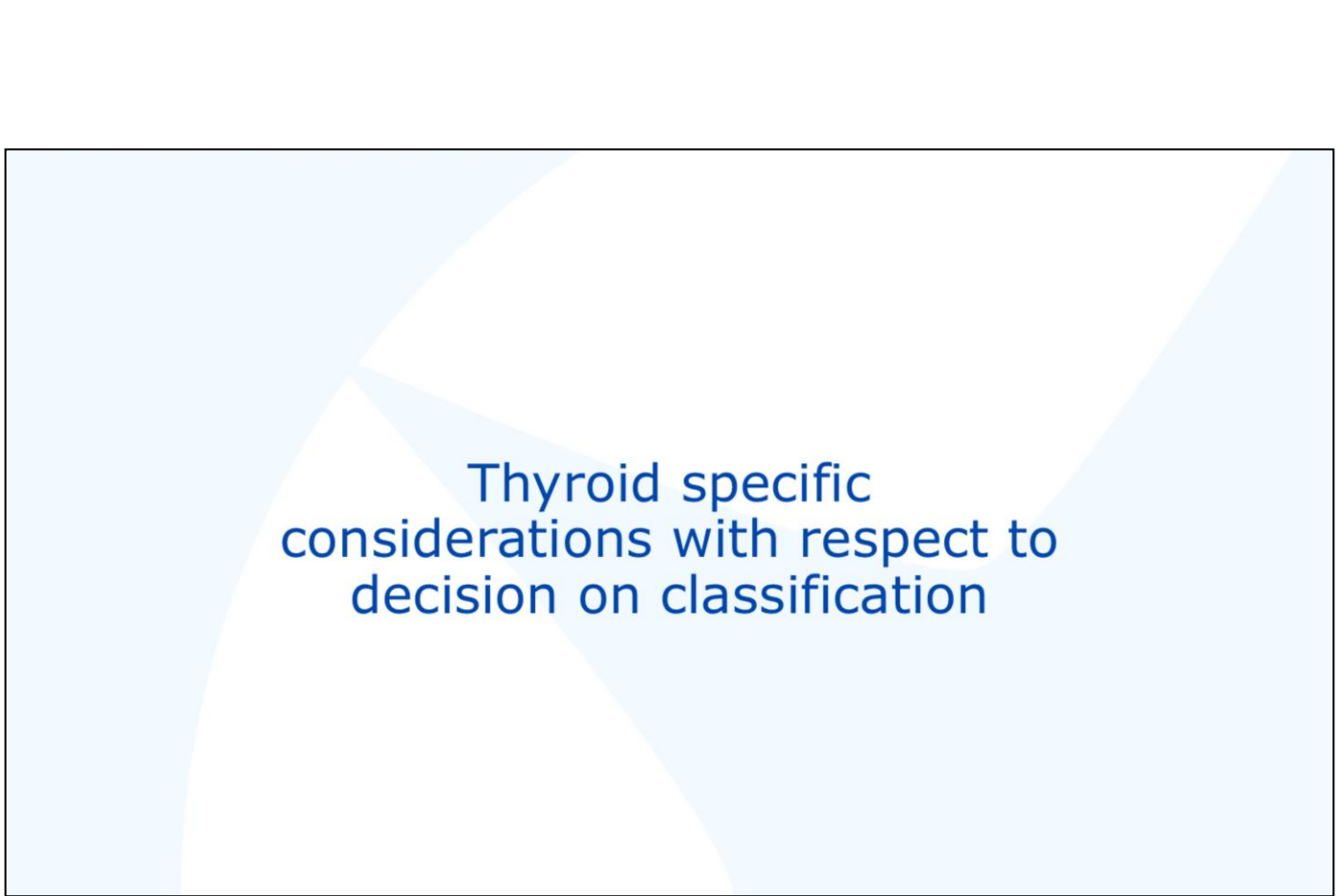
それでは、カテゴリー1か2か、あるいは分類しないか、どのように決定するのかということですが、お話しいたしましたように考えなければならない要素があります。

さらに例えば結果の一貫性がそうです。試験デザインに関する問題はどうか、濃度の設定はどうか。また、不確実性がある場合には基本的にそのカテゴリー間のバランスが変わることになります。具体的な例もガイダンスでは提示していて、この違いについて明確にしようとしてはいますが、この判断は常にケース・バイ・ケースで行われることになり、そのために専門家の判断が必要となります。

No classification

- adversity is not observed, or
- adversity not relevant at population level (Env) or
- endocrine activity is not observed or
- if adversity is solely a non-specific consequence of other toxic effects, i.e. when a non-endocrine MoA has been demonstrated to be the most likely explanation of the observed adverse effects
- when adverse effects are observed which cannot be linked to the observed endocrine activity using existing knowledge, therefore, a biological plausible link cannot be established.

また、分類をしない場合はどうかということで申し上げましたが、例えば有害性が認められないような場合、または環境では関連性がない、有害性は個体群レベルである場合、また内分泌活性が認められない場合は分類ができないことになります。また、その有害性が非特異的なその他の特性作用の結果にすぎない場合もしかりです。また、有害性はあっても生物学的な関連性が確立されない場合も物質は分類されないことになります。



Thyroid specific considerations with respect to decision on classification

分類の決定に関する甲状腺特有の考慮事項についてです。

ENV Thyroid specific considerations

- Classification of a substance as *ED ENV* can, in some situations, already be reached considering the available evidence on the thyroid modality from mammals
 - E.g. **If adversity observed in mammals is population relevant** (e.g. neurodevelopmental effects)
 - Category 1 ED ENV (no need for other data)
- If adverse effect(s) observed in mammals, taking into account the whole data package in a weight of evidence approach, are considered **not relevant at the population level**:
 - classification for environment is warranted **only when there is information specific for the environment proving the population relevance of the effects**.
 - The allocation to category 1 or 2 will depend on the type of evidence available and on the strength of that evidence.

さらに、特に考えなければならないのは、甲状腺の場合です。

お話しをしましたが、状況によっては既に分類の判断ができる場合があります。それは哺乳類のデータがある場合で、例えば哺乳類で認められた有害性が個体群に関連する場合、神経発達への影響があるような場合が該当します。しかし、この評価が採用できない場合に考えなければならないのは、例えばこれが個体に関連するということが哺乳類で認められない、あるいは判断できない場合には環境のデータを見ます。そして、分類するのはその情報が特に環境との関連性を示した場合、両生類あるいは将来的には魚類からも使用されることになると思いますが、どのような種類の情報があるかによって物質はカテゴリー1あるいは2への分類となります。

Overview of ENV examples

Example number	Classification	Modalities covered	Description
Example 1	ED ENV cat 1	EAS	There are no data available in fish or other wildlife organisms, therefore classification is solely based on data on mammals showing adverse effect(s) at population level.
Example 2	ED ENV cat 1	EAS	Data-rich substance (e.g. pesticide)
Example 3	ED ENV cat 2	EAS	Data-poor substance (e.g. industrial chemical under REACH)
Example 4	ED ENV cat 2	EAS	Adverse effect(s) observed are not convincing enough to place the substance in Category 1
Example 5	ED ENV cat 2	EAS	Adverse effect(s) observed are associated to 'Sensitive to, but not diagnostic of, EATS' parameters
Example 6	ED ENV cat 2	EAS	Data-poor substance (e.g. industrial chemical under REACH)
Example 7	ED ENV cat 2	T	Classification based on data only on the metabolite
Example 8	ED ENV cat 2	Non-EATS	Data on birds used
Example 9	No classification	EAS	No classification as no adverse effect(s) (the only effects are observed in the presence of other toxicity) and no endocrine activity identified
Example 10	No classification	EATS	No classification as no adverse effect(s) and no endocrine activity identified.

御覧いただいているのが最後のスライドになりますが、具体的な事例の概要です。

恐らくガイダンスの中には例が11入っているはずだと思います。というのは、具体的な例として金属業界から入ってきたものがあるからです。

2つの事例はカテゴリー1、また2つ分類なしというのがあって、それらについてはカテゴリー2に分類されています。これが最も難しいところであるということで、Non-EATSの介在様式の場合のデータはほとんどが鳥類からのものであって、そのためカテゴリー2の分類になりました。

Thank you

francesca.pellizzato@echa.europa.eu

echa.europa.eu/subscribe



Connect with us



echa.europa.eu/podcasts



European Chemicals Agency



[@one_healthenv_eu](https://www.instagram.com/one_healthenv_eu)



[@EU_ECHA](https://twitter.com/EU_ECHA)



[@EUECHA](https://www.facebook.com/EUECHA)



[EUchemicals](https://www.youtube.com/EUchemicals)

以上が私の発表です。御清聴、ありがとうございました。喜んで皆様の御質問にお答えいたします。