

Potential EDCs in the EU – Identification, Assessment and Regulation

Dr Mike Roberts
Independent Scientific Consultant

1

欧州連合(EU)における潜在的 内分泌かく乱化学物質 (EDCs) – 同定、評価及び規制

Dr Mike Roberts
Independent Scientific Consultant

2

Presentation Plan:

1. EDCs in the EU – general introduction.
2. REACH:
 - Risk management options available;
 - Identification of endocrine disruptors (ED) under REACH;
 - Substances of Very High Concern (SVHC) due to ED;
 - Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO).
3. PPP & Biocides Regulations:
 - EU Guidance on the identification of endocrine disruptors in accordance with the ED criteria.

3

講演内容の予定:

1. EUにおけるEDCs – 概要紹介。
2. 欧州連合における化学物質の登録・評価・認可及び制限に関する規則(REACH):
 - 入手可能なリスク評価の選択肢;
 - REACHにおける内分泌かく乱化学物質(ED)の同定;
 - EDを根拠とした高懸念物質(SVHC);
 - ケーススタディ: ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)。
3. 植物防護製品(PPP)及び殺生物性製品規制:
 - EDクライテリアに合致した内分泌かく乱化学物質の同定に関するEDガイダンス。

4

ACKNOWLEDGEMENTS

Environment Agency, Red Kite House, Howbery Park, Wallingford, Oxfordshire OX10 8BD, UK



- Claire Massey;
- Ian Doyle;
- Steve Dungey.

Regulatory Science Associates, Kip Marina, Inverkip, Renfrewshire PA16 0AS, UK

- Claire Grant;
- Jenny Odum;
- Louise Marks.

5

謝辞

英国環境保護庁(Environment Agency), Red Kite House, Howbery Park, Wallingford, Oxfordshire OX10 8BD, UK



- Claire Massey;
- Ian Doyle;
- Steve Dungey.

レギュラトリーサイエンスアソシエイツ社(Regulatory Science Associates), Kip Marina, Inverkip, Renfrewshire PA16 0AS, UK

- Claire Grant;
- Jenny Odum;
- Louise Marks.

6

1. EDCs in the EU – The Community Strategy, 1999

[http:// www.europarl.europa.eu/meetdocs/committees/envi/20000418/123706_en.pdf](http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/committees/envi/20000418/123706_en.pdf)

- Addressed the key requirements of further research, international co-operation, public communication and appropriate policy action via a series of short-, medium- and long-term actions.
- Short-term actions aimed to establish a priority list of EDCs, together with a monitoring programme for listed chemicals; also provided for the establishment of information exchange and international co-ordination, together with the provision of public information and stakeholder consultation.
- Medium-term actions aimed at the identification and assessment of EDCs, the development of new and improved test methods, together with research and development on mechanisms of action, causal links, risk/exposure assessment and monitoring tools.
- In the longer-term, aimed at the adaptation or amendment of EU legislation on chemicals, consumer health and environmental protection.

7

1. EUにおけるEDCs – 共同体戦略, 1999

[http:// www.europarl.europa.eu/meetdocs/committees/envi/20000418/123706_en.pdf](http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/committees/envi/20000418/123706_en.pdf)

- 一連の短期、中期及び長期的活動を通じて、更なる調査研究、国際協力、一般市民への広報及び適切な政策活動に関するものが絞られた重要な要求。
- EDCs優先リストの作成とともに、リストに記載された化学物質のモニタリングプログラムの確立を目的とした短期的活動。情報交換及び国際連携とともに、公表情報の提供及びステークホルダー間の協議にも貢献。
- EDCsの同定及び評価、新規及び改良試験法開発とともに、作用メカニズム、因果関係、リスク/ばく露評価、モニタリング機材に関する研究開発を目的とした中期的活動。
- 化学物質、消費者健康及び環境保護に関するEU規制の [EDCsへの] 適応又は修正を目的とした長期的活動。

8

REGULATORY SITUATION IN THE EU RELEVANT TO EDCs:

- REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances*) Regulation (1907/2006)
- Biocidal Products Regulation (BPR; 528/2012)
- Plant Protection Products Regulation (PPPR; 1107/2009)
- Cosmetics Directive (1223/2009)
- Water Framework Directive (2000/60/EC)

www.kno1

9

EDCsに関連するEUにおける規制状況:

- REACH (化学物質の登録、評価、認可及び制限)に関する規則 (1907/2006)
- 殺生物性製品規則(BPR; 528/2012)
- 植物保護製品規則(PPPR; 1107/2009)
- 化粧品規制(1223/2009)
- 水枠組み指令(2000/60/EC)

www.kno1

10

2. REACH

- Applies to industrial and consumer chemicals manufactured or imported in quantities ≥ 1 tonne/year per legal entity
- Company registers substances and has to show 'safe use' and communicate risk management measures throughout its supply chain
- No data, no market – information requirements depend on tonnage supplied (joint registration encouraged)
- Are exemptions (e.g. for polymers)
- All processes are managed by a central authority
 - European Chemicals Agency

11



2. REACH

- EU域内で1トン/年以上の製造又は輸入が行われる工業用及び消費者向け化学物質に対し適用
- 事業者は物質を登録した上、「安全な使用方法」を示し、かつサプライチェーン全体にリスク管理方法を伝えねばならない
- データなければ市場なし– 情報提供要求は供給量による (ジョイント登録を奨励)
- 適用除外規定あり(例として、ポリマー)
- 全プロセスは中央規制当局によって管理される
 - 欧州化学品庁(ECHA)

12



REACH risk management options

- Authorisation

- Applies specifically to Substances of Very High Concern (SVHC) that have been prioritised for inclusion on Annex XIV

Limited number of hazards: CMR Category 1A/B, PBT/vPvB or of 'equivalent concern' (e.g. endocrine disruption)

Typically wide dispersive use, high tonnage

- After a specified date, companies require an authorisation if they want to carry on using a chemical listed on Annex XIV
- Application made by the company (e.g. manufacturer or downstream user) to ECHA using one of two arguments:
 - Benefit outweighs risk (if no threshold for hazard + no adequate substitutes)
 - Risk is controlled : only if the hazard has a threshold
- Some exemptions, e.g. intermediates and imported articles
- Authorisation is time limited – typically 7 years (can reapply)

13



REACH リスク管理の選択肢

- 認可

- 附属書XIVへの優先的追加候補となった高懸念物質(SVHC)のみが対象となる
 - 限定数のハザード: CMRカテゴリー1A/B、PBT/vPvB 又は「同等の懸念」がある(例えば、内分泌かく乱作用)
 - 典型的には広範な使用、高生産量
- 附属書XIV 掲載の化学物質の使用継続を望む場合は、特定の日付後に、企業は認可を受ける必要がある
- 次の二つの主張のいずれかを用いて、企業側(例えば、製造業者又は川下ユーザー) からECHAに申請される:
 - ベネフィットがリスクを上回る(ハザードに対する閾値が存在しない + 適切な代替品が存在しない場合)
 - リスクが制御されている : ハザードが閾値をもつ場合のみ
- 適用除外例として、中間体や輸入品
- 認可は期限付きである – 普通は7年間(再申請可)

14



REACH risk management options

- Restriction
 - Based on an assessment of risk - manufacture and some or all uses can be restricted provided that an unacceptable risk is demonstrated for relevant life cycle stages
 - Flexible, e.g. complete or partial ban, or concentration limit, or specified operating conditions, etc.
 - Must be proportionate (cost-benefit analysis) and practical to implement and enforce (e.g. suitable analytical technique available for products)
 - Proposed by regulator (resource intensive)

15

REACH リスク管理の選択肢

- 制限
 - リスクの評価に基づく – 当該ライフサイクル段階において許容し難いリスクが示された場合は、製造及び一部又は全ての使用を規制できる
 - 柔軟である – 例えば、完全又は部分的禁止、上限濃度、作業条件の限定等
 - (コスト-ベネフィット分析において)均衡がとれており、導入及び執行が現実的(例えば、製品に対して適切な分析技術が入手可能)である
 - 規制者側から提案される(資源集約的)

16

REACH ED assessment process

- No standard test requirements; no obligation for Registrants to assess ED
- ED testing can only be requested after an evaluation by ECHA or EU Member States
 - Tests need to be performed to standard guidelines
- EU regulators can propose that ED substances pose “an equivalent level of concern” [to CMR/PBT chemicals]
 - If agreed, they become SVHC on the Candidate List for authorisation
 - No further ED definition for REACH

17



REACH ED評価プロセス

- 標準試験の要求はない; 登録者にはEDを評価する責務はない
- ECHAあるいはEU加盟国による評価の後に初めてED試験を要求することができる
 - 標準ガイドラインに則った試験の実施が必要
- EU規制者はED物質が「(CMR/PBT化学物質と)同レベルの懸念」を示すことを提案できる
 - 合意された場合、認可を要する物質候補リストにおいてSVHCとされる
 - REACHにおいては更なるEDの定義なし

18



REACH environmental ED SVHCs – UK view

- WHO definition used to identify ED but:
- SVHCs are meant to be the most hazardous substances – what is “an equivalent level of concern”?
 - Should rapidly degradable, weak EDs be treated the same way as persistent, potent EDs?
- Consider environmental hazard classification:
 - Aquatic Chronic 1: NOEC ≤ 0.01 mg/L (rapidly degradable) or ≤ 0.1 mg/L (not rapidly degradable)
- Mammalian ED – environmental relevance?
 - Food chain exposure: persistence and bioaccumulation (could use classification thresholds)

19



REACH 環境ED SVHCs –英国政府の見解

- WHOでの定義が EDの同定に用いられてはいるが：
- SVHCsは 最も有害な物質を示すための用語である – 「同レベルの懸念」とは何か？
 - 易分解性で弱いEDsを、残留性で強いEDsと同様に扱うべきであろうか？
- 環境ハザード分類の考慮：
 - 水生生物慢性毒性1: NOEC ≤ 0.01 mg/L (易分解性である場合) 又はNOEC ≤ 0.1 mg/L (易分解性でない場合)
- 哺乳類ED – 環境EDの判断に関係づけられるか？
 - 食物連鎖ばく露: 残留性及び生物蓄積 (分類作業への入口として利用可)

20



EU ED policy changes

- EU position statement on EDCs
 - High concern for ED in the EU
 - Need for consistency in approach across EU legislation
- Revision of REACH Annexes pending
 - May add standard data requirements to assess ED

21

EU ED政策の変更

- EDCsに対するEUの立場の表明
 - EU内でのEDに対する高い懸念
 - EU規制全体に一貫性ある取り組みの必要性
- REACH附属書改定の保留
 - EDを評価するための標準データ要件を追加する見込み

22

SVHCs due to environmental ED

- Di(ethylhexyl) phthalate (DEHP)
- Bisphenol-A
- 3-Benzylidene camphor
- 4-tert-Butylphenol
- 4-Pentylphenol
- 4-Heptylphenol
- 4-Octylphenol
- 4-Nonylphenol
- Octylphenol ethoxylates
- 4-Nonylphenol ethoxylates
- Tris(4-nonylphenyl, branched and linear) phosphite (TNPP) with $\geq 0.1\%$ w/w of 4-nonylphenol, branched and linear
- Reaction products of 1,3,4-thiadiazolidine-2,5-dithione, formaldehyde and 4-heptylphenol, branched and linear” (contains $>0.1\%$ heptylphenol)

23



環境EDを根拠としたSVHCs

- ジ(エチルヘキシル)フタル酸エステル(DEHP)
- ビスフェノール-A
- 3-ベンジリデンカンファール
- 4-tert-ブチルフェノール
- 4-ペンチルフェノール
- 4-ヘプチルフェノール
- 4-オクチルフェノール
- 4-ノニルフェノール
- オクチルフェノール エトキシレート類
- 4-ノニルフェノールエトキシレート類
- 分岐鎖及び直鎖の4-ノニルフェノールを $\geq 0.1\%$ w/w 含有するトリス(分岐鎖及び直鎖の4-ノニルフェニル) ホスファイト (TNPP)
- 1,3,4-チアジアゾリジン-2,5-ジチオン、ホルムアルデヒド、分岐鎖及び直鎖の4-ヘプチルフェニル ($>0.1\%$ ヘプチルフェニルを含有)による反応生成物

24



Authorisation of environmental EDs

- Default assumption is that EDs are non-threshold and should follow the socio-economic route, but applicant may use a PNEC to demonstrate adequate control provided they can justify it
 - ECHA's Risk Assessment Committee (RAC) provides an opinion on risk – Commission ultimately decides
 - Recommended that applicants use the approach agreed at 2016 SETAC EHRA Pellston workshop
- Currently only nonyl- and octylphenol ethoxylates (N/OPEO) have been included in Annex XIV as environmental EDs

25



環境EDsの認可

- EDsは閾値をもたず、社会経済的な手続きを経由せねばならないということがデフォルトの仮定であるが、申請者は正当化できるのであれば、適切な管理がなされていることを示すためにPNEC(予測無影響濃度)を使用してもよい
 - ECHAリスク評価委員会(RAC)はリスクに関する意見を提供している – 欧州委員会が最終決定する
 - 2016 SETAC EHRA Pellstonワークショップで合意された取り組みを申請者が使用することが奨励されている
- 現時点ではノニル及びオクチルフェノールエトキシレート類(N/OPEO)のみが、環境EDsとして附属書XIVに掲載されている

26



Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- NP was reviewed by the UK under the Existing Substances Regulations in the mid 1990s
 - NPEO was included as part of the life cycle
- An unacceptable environmental risk was identified based on a PNEC derived from an algal (biomass) study
- ED noted as an issue, but appeared to occur at higher exposure levels
- Risk reduction strategy implemented
 - Marketing and use restriction for NPEO (partial ban)

27



ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- NPは英国政府によって1990年代半ばに既存化学物質規制に基づいてレビューされた
 - NPEOはライフサイクルの一部として評価対象に含められた
- 許容可能な環境リスクは藻類(バイオマス)試験によって得られたPNECを根拠として、許容できない環境リスクが同定された
- EDは課題のひとつであると認識されたが、より高いばく露レベルで発生するとされた
- リスク削減戦略が実施された
 - NPEOの販売及び使用の制限(一部禁止)

28



Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- Germany proposed NP as an SVHC due to environmental ED concerns (human health not considered)
- Based mainly on data for fish (with some evidence for amphibians)
- Pre-dated EU agreement on the definition of ED, but general agreement from all EU Member States
- Agreed as an SVHC in 2012
- <https://echa.europa.eu/documents/10162/3024c102-20c9-4973-8f4e-7fc1dd361e7d>

29



ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- ドイツはNPを環境ED懸念を根拠とするSVHCとするよう提案した(ヒト健康の検討はなし)
- 主に魚類データに基づいている(両生類についても科学的根拠あり)
- EDの定義のEU合意より以前であるが、全EU加盟国による一般合意に至った
- SVHCとすることで2012年に合意された
- <https://echa.europa.eu/documents/10162/3024c102-20c9-4973-8f4e-7fc1dd361e7d>

30



Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- Germany subsequently proposed NPEO as an SVHC based on the argument that it has potential to degrade to NP in significant amounts in the environment
- NPEO agreed as an SVHC in 2013
- <https://echa.europa.eu/documents/10162/9af34d5f-cd2f-4e63-859c-529bb39da7ae>
- UK thought that there may be other issues for NPEO, for example it may be an ED itself

31

ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- ドイツがNPEOをSVHCとするよう続いて提案した。根拠はNPEOは潜在的に環境中で顕著な量のNPに分解するポテンシャルを有するとの主張であった
- NPEOをSVHCとすることで 2013年に合意された
- <https://echa.europa.eu/documents/10162/9af34d5f-cd2f-4e63-859c-529bb39da7ae>
- 英国政府はNPEOには他の課題が存在すると考えた。例えば、NPEOそのものがEDであるかもしれないので

32

Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- Sweden identified an issue with imported textiles
 - Imported goods were not covered by existing restriction
- ED noted as an issue, but not the driver
- Led to REACH restriction on imported textiles
 - Entry 46a, enters force on 3rd February 2021
 - Aims to prevent intentional use of NPEO in textiles
 - Acceptable concentration set at 100 mg/kg (0.01 %), which allows for accidental contamination (e.g. from machine lubricants)
- <https://echa.europa.eu/documents/10162/7dcd73a4-e80d-47c5-ba0a-a5f4361bf4b1>

33



ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- スウェーデンが輸入織物における課題を見出した
 - 輸入品については既存規制の適用外であった
- EDは課題のひとつであるが、主要な要因ではないとされた
- REACH規制が輸入品に拡大する契機となる
 - 2021年2月3日にEntry 46aが施行される
 - NPEOの織物への意図的な使用を防止することを目的
 - 許容濃度を100 mg/kg(0.01 %)に設定、これは偶発的汚染を許容する濃度(例えば、機械用潤滑剤から)
- <https://echa.europa.eu/documents/10162/7dcd73a4-e80d-47c5-ba0a-a5f4361bf4b1>

34



Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- UK proposed NP for Substance Evaluation during 2013, with a focus on:
 - emissions from polymers other than NPEO
 - need for additional ecotox studies to improve the Species Sensitivity Distribution for risk assessment/management (identified as a gap in the ECHA opinion for the textile restriction)
 - [As NP was already concluded to be an SVHC due to ED we could not review this aspect again]
- The Registrants appealed the information requests, and were granted an extension so data not yet submitted
- <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1806b811b>

35



ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- 英国政府が2013年にかけてNPの物質評価を次の観点から提案した：
 - NPEO 以外のポリマーからの放出
 - リスク評価/管理に向けて生物種間感受性分布(SSD)を改良するための追加的生態毒性試験の必要性(織物規制におけるECHA見解ではデータギャップとされている)
 - [NPがEDを根拠に既にSVHCとされているため、この点を再度レビューすることが出来なかった]
- 登録者は情報提供要請に反訴し、データ未提出の延長が認められた
- <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1806b811b>

36



Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- UK proposed NPEO for Substance Evaluation in 2014 to follow up ED potential of NPEO itself
- Can only review the registered substance
 - NPEO with 1-2 ethoxylate units [longer chain lengths are polymers so exempt from registration]
- We proposed an FSDT using the mono-ethoxylate to clarify ED properties
- However, only two sites involved and both stated that they would cease production and use
 - No supply, therefore FSDT not required

37

<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e180b89a6c>



ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- 英国政府が2014年にNPEOそのもののEDポテンシャルについて追加評価を目的としてNPEOの物質評価を提案した
- 登録済みの物質のみについてレビュー出来る
 - 1~2単位のエトキシレートを有するNPEO [長鎖長NPEOはポリマーであり登録から免除される]
- ED特性を明らかにするためにモノ-エトキシレートを用いた魚類性発達試験 (FSDT)を我々は提案した
- しかしながら、該当するのは2か所のみであり、両者とも製造及び使用を中止すると表明した
- 供給がないため、FSDTは要求されなかった

<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e180b89a6c>

38



Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- Consequence of SVHC identification:
 - NP is registered as an intermediate only, so authorisation does not apply
 - NPEO added to Annex XIV (though any intermediate use is exempt)
- Applications for Authorisation (AfA) for NPEO have followed the socio-economic route
 - Mostly biomedical uses with very low emissions so risk-benefit argument easier to make

39

ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- SVHC同定の手順:
 - NPは中間体としてのみ登録されており、認可の適用外
 - NPEO の附属書XIV への追加(中間体としてのいかなる使用も除外対象であるが)
- NPEO の認可申請 (AfA) は社会経済的な手続きをたどった
 - 殆どが極めて小さな排出しか伴わない生物医学的利用であり、リスク-ベネフィット議論が容易であった

40

Case study: nonylphenol (NP) and nonylphenol ethoxylates (NPEO)

- Octylphenol ethoxylates (OPEO) also added to Annex XIV
- Most AfAs for OPEO use socio-economic route (biomedical uses, very low emissions)
- A small number have argued for low risk based on a PNEC for octylphenol (OP)
 - This was rejected by RAC in September 2019 due to an “insufficient ecotox database” – UK members did not attend this meeting
 - Consequence for further AfAs for environmental EDs?

41



ケーススタディ：ノニルフェノール (NP)及びノニルフェノールエトキシレート類 (NPEO)

- オクチルフェノールエトキシレート類(OPEO)も附属書XIVへ追加された
- OPEOのAfAsの殆どは社会経済的な手続きを用いた(生物医学的利用、極めて小さな排出)
- オクチルフェノール (OP)のPNECに基づき低リスクを主張する事例も数件あった
 - この議論は2019年9月のRACで「不十分な生態毒性データベース」を根拠に却下– 英国政府メンバーはこの会議に出席せず
 - 環境EDsに向けた更なるAfAs提出の結果は?

42



3. Determination of ED Properties for the Biocidal Products Regulation (EU) No 528/2012 and the Plant Protection Products Regulation (EC) No 1107/2009.

43

3. 殺生物性製品規制 (EU) No 528/2012及び植物保護製品規則 (EC) No 1107/2009におけるED特性の判定。

44

European Commission (EC) - asked the European Food Safety Authority (EFSA) and the European Chemicals Agency (ECHA) to develop a guidance document:

- for implementation of the scientific criteria for the determination of endocrine-disrupting properties
- pursuant to the Biocidal Products Regulation (EU) No 528/2012 and the Plant Protection Products Regulation (EC) No 1107/2009

The guidance document is written to provide guidance to applicants and assessors of competent regulatory authorities on how to identify endocrine disruptors in accordance with the ED criteria.

It describes how to gather, evaluate and consider all relevant information for the assessment, conduct a mode of action (MoA) analysis, and apply a weight of evidence (WoE) approach, in order to establish whether the ED criteria are fulfilled.

45

欧州委員会(EC) - 欧州食品安全機関 (EFSA) 及び欧州化学品庁 (ECHA) にガイダンス文書の作成を要請した :

- 内分泌かく乱特性の判定のための科学的クライテリアを実行するために
- 殺生物性製品規制 (EU) No 528/2012及び植物保護製品規則 (EC) No 1107/2009に従って

ガイダンス文書は、申請者及び管轄当局の評価者に対し、EDクライテリアに従って内分泌かく乱化学物質を同定する方法に関するガイダンスを提供するために、書かれている。

EDクライテリアが満たされているかを判断するために、評価に向けたあらゆる関連情報を収集、評価及び検討する方法、作用機序(MoA) 分析を実施する方法及び ウェイトオブエビデンス(WoE) の取り組みを適用する方法が記述されている。

46

Major guidance documents:

OECD Environment, Health and Safety Publications
Series on Testing and Assessment

No. 150

GUIDANCE DOCUMENT ON STANDARDISED TEST GUIDELINES FOR
EVALUATING CHEMICALS FOR ENDOCRINE DISRUPTION

IOMC
INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS
A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, UNESCO, WHO and the World Bank

Environment Directorate
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT
Paris 2018

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

Pre-publication version

Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC

07 June 2018

47

主なガイダンス文書：

OECD Environment, Health and Safety Publications
Series on Testing and Assessment

No. 150

GUIDANCE DOCUMENT ON STANDARDISED TEST GUIDELINES FOR
EVALUATING CHEMICALS FOR ENDOCRINE DISRUPTION

IOMC
INTER-ORGANIZATION PROGRAMME FOR THE SOUND MANAGEMENT OF CHEMICALS
A cooperative agreement among FAO, ILO, UNDP, UNEP, UNIDO, UNITAR, UNESCO, WHO and the World Bank

Environment Directorate
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT
Paris 2018

Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009

Pre-publication version

Drafted by EFSA and ECHA staff, with support from JRC

07 June 2018

48

- The EFSA/ECHA guidance document mainly addresses the effects caused by estrogenic, androgenic, thyroidal and steroidogenic (EATS) modalities - EATS modalities are currently the pathways for which there is a relatively good mechanistic understanding of how substance-induced perturbations may lead to adverse effects via an endocrine disrupting MoA.
- In addition, only for the EATS modalities are there, at present, standardised test guidelines for *in vivo* and *in vitro* testing available where there is broad scientific agreement on the interpretation of the effects observed on the investigated parameters.
- Focus is also on vertebrate organisms, for which current understanding of the endocrine system and availability of test methods are most advanced, i.e. mammals, fish, and amphibians.

49

- このEFSA/ECHA ガイダンス文書は、エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺及びステロイド産生(EATS)に関する作用によって引き起こされる影響について主に述べている - EATS 作用は、物質によるかく乱が内分泌かく乱の作用機序(MoA)経路によってどのように有害影響につながっていくかに関し、メカニズム的理解が現時点で比較的好くされている経路である。
- それに加えて、*in vivo*及び *in vitro* 試験実施に向け、対象パラメータにおいて認められる影響の解釈に関する広範な科学的合意のある標準試験ガイドラインが存在するのは、現時点ではEATS 作用についてのみである。
- 内分泌系への理解及び試験方法の入手可能性が現在最も進んでいる脊椎動物、すなわち、哺乳類、魚類、両生類について、重点が置かれている。

50

The guidance states that for a substance to be considered as having endocrine disruption properties, it must meet all of the following criteria:

- i. It shows an adverse effect in an intact organism or its progeny - a change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction, or, life span of an organism, system, or (sub)population that results in an impairment of functional capacity, an impairment of the capacity to compensate for additional stress, or an increase in susceptibility to other influences.
- ii. It has an endocrine mode of action, i.e. it alters the function(s) of the endocrine system.
- iii. The adverse effect is a consequence of the endocrine mode of action.

51

ある物質が内分泌かく乱特性を有すると判断するには、次のクライテリアを全て満たす必要がある、とガイダンスでは述べている：

- i. 無処置生物又はその子孫において有害影響を示す - 個体、系、(準)個体群において、機能の損傷、追加的ストレス適応力の損傷、または、その他の影響に対する感受性増加が結果として起きるような形態、生理、生育、発達、生殖、または、寿命上の変化。
- ii. 内分泌作用機序の存在、すなわち、内分泌系の機能を変化させる。
- iii. 有害影響は内分泌作用機序の結果である。

52

Stages in the assessment

- 1. Gather all relevant information/parameters relevant for ED assessment**
- 2. Assemble, assess and integrate the lines of evidence**
- 3. Initial analysis of the evidence**
- 4. Mode of action analysis**
- 5. Conclusion whether the substance meets the ED criteria**

53

評価の段階

- 1. ED評価に向けあらゆる関連情報/パラメータを収集する**
- 2. 一連の科学的根拠を集め、評価し、統合する**
- 3. 科学的根拠の初期分析**
- 4. 作用機序分析**
- 5. その物質がEDクライテリアに合致するか否かを結論づける**

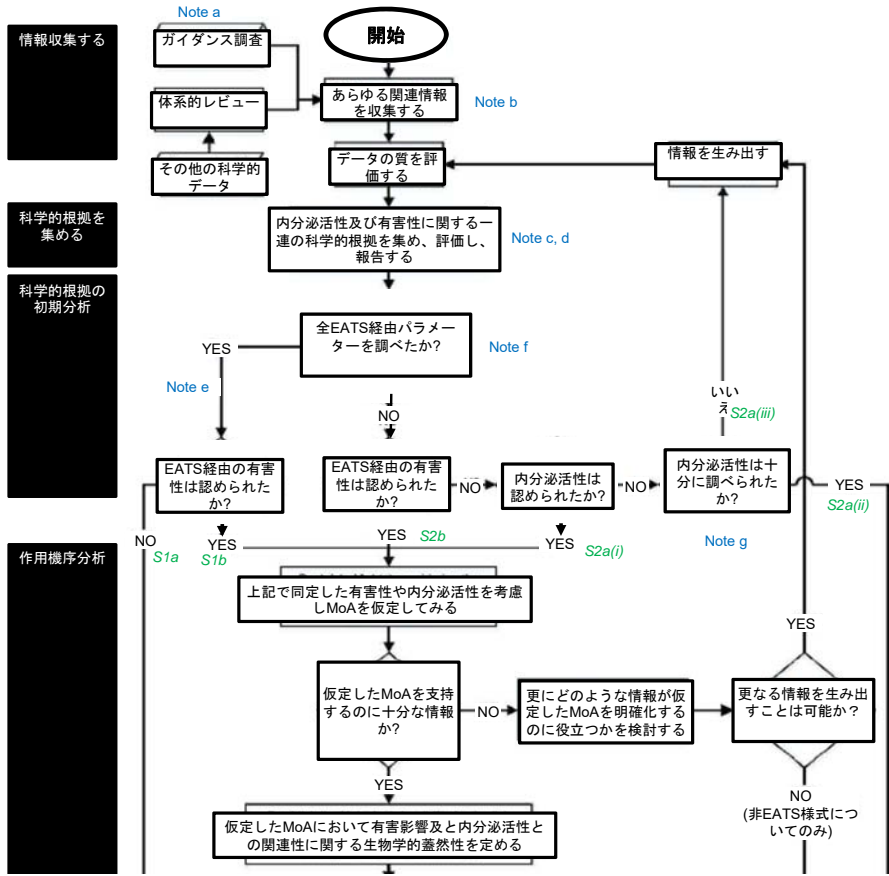
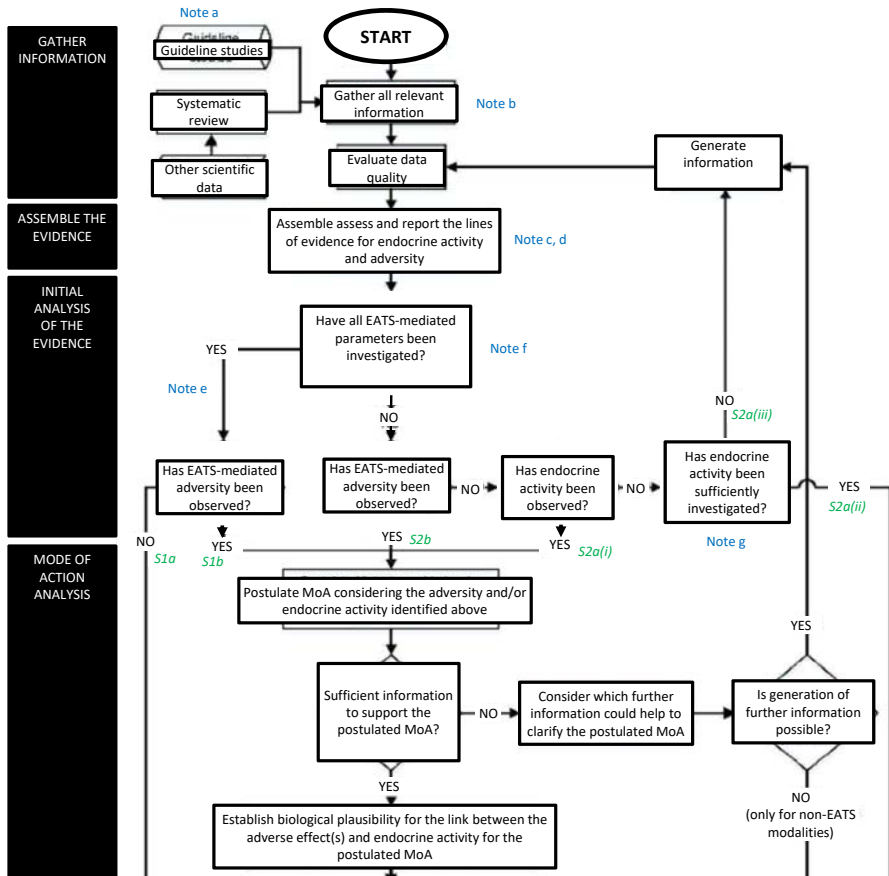
54

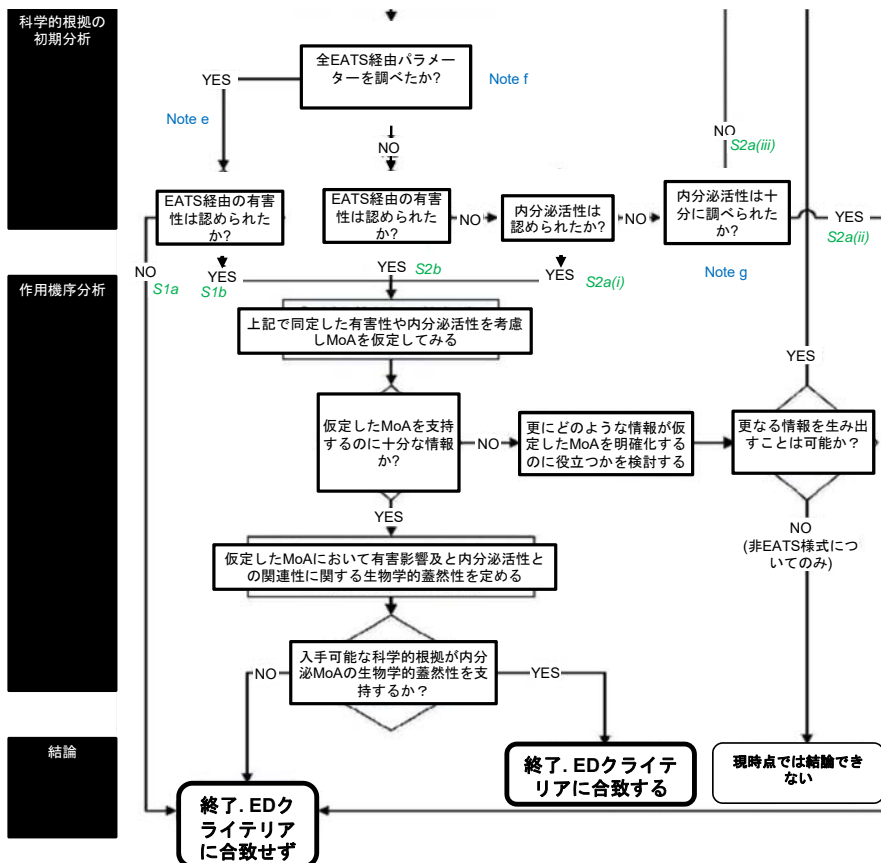
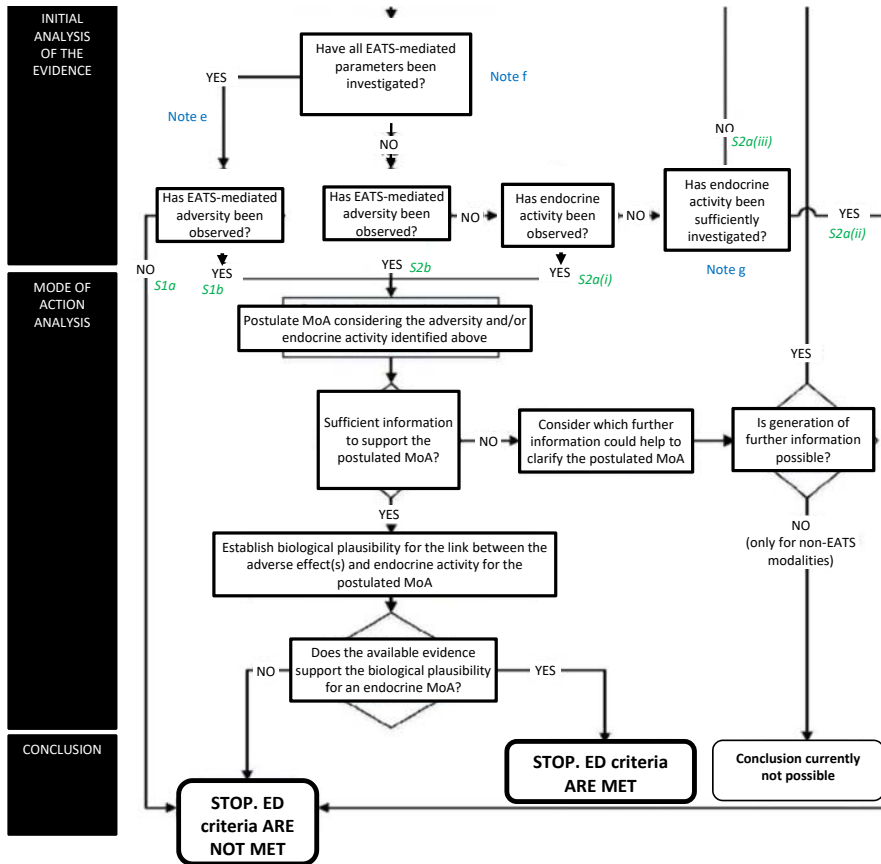
Assessment strategy redrawn from
EFSA/ECHA ED guidance (2018):

55

**EFSA/ECHA EDガイドライン(2018)
から改めて導かれる評価戦略：**

56





Assessment strategy

1. Gather information
 - Regulatory studies
 - Other mechanistic studies (if available)
 - Specific endocrine studies (if available)
 - Literature studies
 - High throughput screening (HTS) data
 - Data from other sources e.g. integrated systems.
 - Epidemiology studies, environmental studies, monitoring data etc.Assess data quality, using approaches in EFSA (2011).

2. Report data on endocrine activity and adversity from these studies using the spreadsheets provided. Parameters grouped as :
 - In vitro mechanistic parameters
 - In vivo mechanistic parameters
 - EATS-mediated parameters
 - Sensitive to, but not diagnostic of, EATS parameters

61

評価戦略

1. 情報を収集する
 - 法規制に適用可能な研究結果
 - その他のメカニズムの研究結果(入手可能な場合)
 - 特定の内分泌系に関する研究結果 (入手可能な場合)
 - 文献調査結果
 - ハイスループットスクリーニング(HTS) データ
 - 他の出典からのデータ 例えば、統合システム。
 - 疫学的研究結果、環境調査結果、モニタリングデータ等。EFSA (2011)での取り組みを用いてデータの質を評価する。

2. これらの研究結果から、次に示す集計表を用いて内分泌活性及び有害性に関するデータを報告する。パラメータは次の通りグループ化：
 - *In vitro* メカニズムのパラメータ
 - *In vivo* メカニズムのパラメータ
 - EATS経由パラメータ
 - EATSパラメータに対し、診断的特徴はないが、感受性があり

62

Assessment strategy

3. Assess the evidence.

'EATS mediated' parameters drive the assessment strategy because, by providing evidence for both endocrine activity and the resulting potentially adverse effects, they are considered indicative of an endocrine MoA. Parameters which are considered as 'sensitive to, but not diagnostic of, EATS' are normally investigated in the same study as 'EATS-mediated' parameters but may cause adversity that is not a consequence of alteration of EATS modalities.

To assess the evidence, the information is assembled into lines of evidence for both adversity and endocrine activity.

65

評価戦略

3. 科学的根拠の評価.

「EATSが介在する」パラメータは評価戦略を推進する。

それは、内分泌活性及びその結果としての悪影響の双方に科学的根拠を提供することによって、内分泌MoAを指し示すとみなされるからである。

「EATSに診断的特徴ではないが感受性がある」とみなされるパラメータは「EATSが介在する」パラメータと同じ試験において通常調べられるが、EATS作用の変化の結果としてではない悪影響を引き起こすかもしれない。

科学的根拠を評価するために、悪影響及び内分泌活性双方に対する一連の科学的根拠として情報を集める。

66

Table 2: Example showing how to assemble, integrate and assess the lines of evidence for thyroid disruption in mammals

	Grouping	Line(s) of evidence	Species	Exposure Weeks	Route of exposure	Effect dose mg/kg/day	Observed effects (positive and negative)	Assessment of each line of evidence	Assessment of the integrated line of evidence	Modality	
Integrated line of evidence for endocrine activity	<i>In silico</i> prediction	(Q)SAR prediction DEREK					Predicted to inhibit iodine transport	Supporting evidence	Overall positive evidence for endocrine activity	Thyroid	
	<i>In vivo</i> mechanistic	Hormonal changes T3, T4	Dog	26	oral	13	dose dependent decrease	Hormone changes observed in three species in a dose related manner			Thyroid
			Hamster	78	oral	15	no effect; highest dose tested 15				
			Rat	4	oral	5	dose dependent decrease				
			Rat	4	inhalation	0.32	dose dependent decrease				
			Rabbit	2	oral	75	dose dependent decrease				
Integrated line of evidence for adversity	EATS-mediated parameter	Hind limb length	Frog	3	water	1.75	dose dependent decrease	Sufficient: changes observed in a dose dependent manner	Overall positive evidence for adversity	Thyroid	
		Thyroid (histopathology)	Frog		water	1.75	dose dependent increase	Sufficient: changes observed in a dose dependent manner			
		Thyroid (histopathology)	Lizard	4	intraperitoneal injections	5	Changes in epithelium height of the follicular cells at all the tested doses	Supportive (non-standard species and study design) evidence of changes in histopathology in a dose			

Table2: 哺乳類の甲状腺かく乱に関する一連の科学的根拠を収集、統合及び評価する方法の一例

	分類	一連の科学的根拠	生物種	ばく露週間	ばく露経路	影響用量 mg/kg/day	認められた影響(陽性及び陰性)	各分類における一連の科学的根拠の評価	統合的な一連の科学的根拠の評価	様式	
内分泌活性に関する統合的な一連の科学的根拠	<i>In silico</i> 予測	(Q)SAR 予測 DEREK					ヨウ素輸送阻害を予測	科学的根拠を支持	内分泌活性について全般的に陽性を示す科学的根拠	甲状腺	
	<i>In vivo</i> メカニズム的	ホルモン変化 T3,T4	イヌ	26	経口	13	用量依存的低下	3生物種で用量依存的に認められるホルモン変化			甲状腺
			ハムスター	78	経口	15	影響なし;最高用量 15				
			ラット	4	経口	5	用量依存的低下				
			ラット	4	吸入	0.32	用量依存的低下				
			ウサギ	2	経口	75	用量依存的低下				
有害性に関する統合的な一連の科学的根拠	EATS経由パラメーター	後肢長	カエル	3	水	1.75	用量依存的低下	十分;用量依存的に認められる変化	活性について全般的に陽性を示す科学的根拠	甲状腺	
		甲状腺(組織病理学)	カエル		水	1.75	用量依存的増加	十分;用量依存的に認められる変化			
		甲状腺(組織病理学)	トカゲ	4	腹腔内注射	5	全試験用量において濾胞細胞厚の変化	十分;(非標準的な生物種及びデザイン)一用量における組織病理学的変化の科学的根拠			

Assessment strategy

4. Initial analysis of the evidence.

Following the decision tree decide whether EATS-mediated adversity or EATS endocrine activity has been 'sufficiently' investigated. This will allow the ED assessment to be stopped if no EATS-mediated adversity or endocrine activity have been observed or to decide whether further data need to be generated. A series of scenarios have been proposed to help cover the situations generated by the decision tree.

- Scenarios 1: Based on 'EATS-mediated' parameters being sufficiently investigated
- Scenarios 2: Based on 'EATS-mediated' parameters NOT being sufficiently investigated

69

評価戦略

4. 科学的根拠の初期分析.

決定樹をたどりながら、EATSが介在する有害性又はEATS 内分泌活性が「十分に」調べられているか否かを判定する。

このようにして、EATSが介在する悪影響又は内分泌活性が認められない場合に、ED評価を中止すべきか、更なるデータ収集の必要性があるかの判断がなされる。

決定樹によって派生する状況への対応に役立つような一連のシナリオが開発されている。

- シナリオ1：「EATS経由」パラメータに基づいて十分に調べられている
- シナリオ2：「EATS経由」パラメータに基づいて十分には調べられていない

70

The scenarios and the next steps in the assessment

Scenario	EATS-mediated parameters sufficiently investigated	Adversity based on EATS-mediated parameters	Positive mechanistic OECD CF level 2/3 test	Next step of the assessment
1a	YES	NO	YES/NO	Conclude: ED criteria not met because there is no EATS-mediated adversity.
1b	YES	YES	YES/NO	Perform MoA analysis.
2a(i)	NO	NO	YES	Perform MoA analysis. May require more data.
2a(ii)	NO	NO	NO (sufficient data)	Conclude: ED criteria not met because no endocrine activity.
2a(iii)	NO	NO	NO (insufficient data)	Generate missing information.
2b	NO	YES	YES/NO	Perform MoA analysis. May require more data.

71

シナリオ及び次の評価ステップ

シナリオ	十分に調べられたEATS経由パラメータ	有害性はEATS経由パラメータに基づく	メカニズム的 OECD CF レベル 2/3 試験陽性	次の評価ステップ
1a	YES	NO	YES/NO	結論を下す：EATS経由の有害性がないのでEDクライテリアに合致しない。
1b	YES	YES	YES/NO	MoA分析を実施。
2a(i)	NO	NO	YES	MoA分析を実施。おそらく更にデータが必要。
2a(ii)	NO	NO	NO (データ十分)	結論を下す：内分泌活性がないのでEDクライテリアに合致しない。
2a(iii)	NO	NO	NO (データ不十分)	欠落している情報を生み出す。
2b	NO	YES	YES/NO	MoA分析を実施。おそらく更にデータが必要。

72

Assessment strategy

5. Conduct MoA analysis if required. May use Bradford Hill considerations and/or Adverse Outcome Pathway principles.
 - Is the MoA established?
 - Is there sufficient evidence to establish the biological plausibility of the link between the observed adverse effect and the endocrine activity?
 - Document the MoA analysis clearly
 - Document any uncertainties

- Human and population relevance?

73

評価戦略

5. 必要に応じてMoA分析を実施する。(因果関係に関する)Bradford Hill 基準の考慮やAOPの法則を利用も
 - MoAは確立されているか?
 - 確認された悪影響と内分泌活性との関連性の生物学的蓋然性を決定できるほど十分な科学的根拠があるか?
 - MoA分析を明確に記録する
 - あらゆる不確実性を記録する
 - ヒト及び集団との関連?

74

6. Draw an overall conclusion on the ED criteria, answering the two problem formulation questions.

a) *Is there a biologically plausible link between endocrine activity and observed adverse effect(s) that are relevant for humans?*

b) *Is there a biologically plausible link between endocrine activity and observed adverse effect(s) that are relevant for non-target organisms at population level?*

It is sufficient that the substance meets the ED criteria for one group of non-target organisms in order to be identified as ED.

Where, based on a sufficient dataset, no 'EATS-mediated' adversity was observed or where endocrine activity was found negative, it is possible to by-pass the MoA analysis and to conclude that the criteria are not met.

75

6. 次の二つの想定課題の問いに答えながら、EDクライテリアに関する総合的な結論を引き出す。

a) 内分泌活性とヒトへの関連が認められた悪影響との間に、生物学的蓋然性がある因果関係が存在するか？

b) 内分泌活性と集団レベルで非標的生物への関連が認められた悪影響との間に、生物学的蓋然性がある因果関係が存在するか？

EDとして同定するためには、一つの非標的生物群についてその物質がEDクライテリアに合致すれば十分である。

十分なデータセットに基づいても「EATSが介在する」悪影響が認められない場合や内分泌活性が陰性であった場合は、MoA分析を回避し、クライテリアに合致しないと結論を下すことが可能である。

76

FURTHER INFORMATION:

1st Annual Forum on Endocrine Disruptors, organised on behalf of the EU commission, November 2019.

The Forum brought together public and private stakeholders and scientists with expertise on endocrine disruptors to exchange information, identify challenges and build synergies in order to inform the Commission's reflections.

Access the programme and video recordings of the event at:

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/events_en.htm

77

更なる情報:

***内分泌かく乱化学物質に関する第1回年次フォーラム、
2019年11月にEU委員会のために開催。***

このフォーラムでは、欧州委員会の対応を周知させるために、公私のステイクホルダー及び内分泌かく乱化学物質に関する専門知識をもつ科学者を一堂に集め、意見交換、課題の見出し及びシナジー構築を行った。

本イベントのプログラム及びビデオ録画へのアクセス :

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/events_en.htm

78

THANK YOU FOR LISTENING!

79

ご清聴ありがとうございました!

80