

化学物質審査規制法に基づくリスク評価の進捗など
(特にノニルフェノールについて)

2021年2月25日
化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー

川原 志郎

環境省大臣官房環境保健部
環境保健企画管理課化学物質審査室長補佐

1

環境省化学物質審査室の川原でございます。

本日は化学物質審査規制法に基づくリスク評価の進捗などということでお話しさせていただきたいと思っております。

今回内分泌かく乱作用に関するセミナーということで、昨年に引き続き、こちらの分野で恐らくなじみのあると思われるノニルフェノールについて重点的に紹介させていただきたいと思っております。

流れといたしましては、化学物質審査規制法の概要と、それからノニルフェノールのリスク評価になります。

- ① 化学物質審査規制法(化審法)の概要
- ② 化審法に基づくリスク評価の概要
- ③ ノニルフェノールの生態リスク評価

2

まず、化学物質の審査規制法の概要ですけれども。

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

3

正式名称といたしましては、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」と言いまして、化審法であるとか化学物質審査規制法と呼ばれております。

昭和48年に制定されまして、最終の改正が平成29年となっております。

目的といたしましては、人の健康を損なうおそれまたは動植物の生息・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、新規化学物質の製造・輸入に際し、その性状を事前審査することと、化学物質の性状などに応じて製造、輸入、使用などについて必要な規制を行うというものでございます。

また対象といたしましては、環境を経由した人や生態系への影響が対象となっております。

化審法制定・改正の経緯

昭和48年 制定

PCB類似の難分解性、高蓄積性、長期毒性(人健康)の物質の製造・輸入等を規制

昭和61年 改正

難分解性で長期毒性を有するが、蓄積性を有さない物質(トリクロロエチレン等)についても、環境中での残留の状況によっては規制の必要性が生じたことから法改正

平成11年 改正

平成13年1月の省庁再編に伴い、従来の厚生省・通産省共管から、環境省を加えた3省で共管

平成15年 改正

動植物への影響に着目した審査・規制制度(注:毒性に生態影響を追加)や、環境中への放出可能性を考慮した審査制度を導入

平成21年 改正

包括的な化学物質の管理を行うため、審査や規制の体系を抜本的に見直し(既存化学物質を含むすべての化学物質について、一定数量以上製造・輸入した事業者は数量等の届出を義務付け、優先評価化学物質を絞り込み、安全性評価を行う等)

平成29年 改正

①新規化学物質の審査特例制度における製造・輸入数量の全国上限値を用途分類別の排出係数を導入した環境排出量とするとともに、②新規化学物質のうち毒性が強いためその取扱いに関し特に注意が必要なものに係る規制を新設。

(②は平成30年4月1日施行。①は平成31年1月1日施行。)

4

化審法の制定あるいはその改正の経緯なのですが、制定当時はPCB類似の難分解性、高蓄積性、ヒトへの長期毒性を持つ物質の製造輸入の規制ということから始まりまして、その後、蓄積性を有さない物質についても環境中で残留する場合によっては規制が必要だろうということから、法改正がなされました。

さらに平成11年には、従来の厚生労働省と当時は通商産業省の2省共管から、環境省を加えた3省の共管という体制になってございます。

平成15年には、動植物への影響という観点からの制度が導入されまして、平成21年には包括的な化学物質の管理を行うため、既存化学物質を含む全ての化学物質について、一定数量以上製造、輸入した事業者は数量などの届出を義務づけるとともに、優先的に評価すべき化学物質等を絞り込むことによって、安全性評価を行うなどのスキームに変わってきてございます。この段階で現行のスキームに大分近づいてきたと言えると思います。

また、平成29年の改定では、新規化学物質の審査特例制度、これは少量、新規であったりだとか低生産であったりするのですが、こちらが製造・輸入数量の全国上限値から環境排出量ベースで審査することになりました。また、新規化学物質のうち特に毒性が強いものに関しては、その扱いに関しての注意喚起をするような規制、制度が導入されてございます。

化学物質審査規制法担当政府機関

- 新規化学物質の審査と既存化学物質の評価は、以下に示す様に、厚生労働省、経済産業省、環境省の3省で共有されている。
- 新規化学物質の審査に使用される有害性情報は事業者によって提出されるが、原則として、既存化学物質の評価に使用される有害性情報は政府によって収集される。

人の健康影響



物理・化学性状、暴露

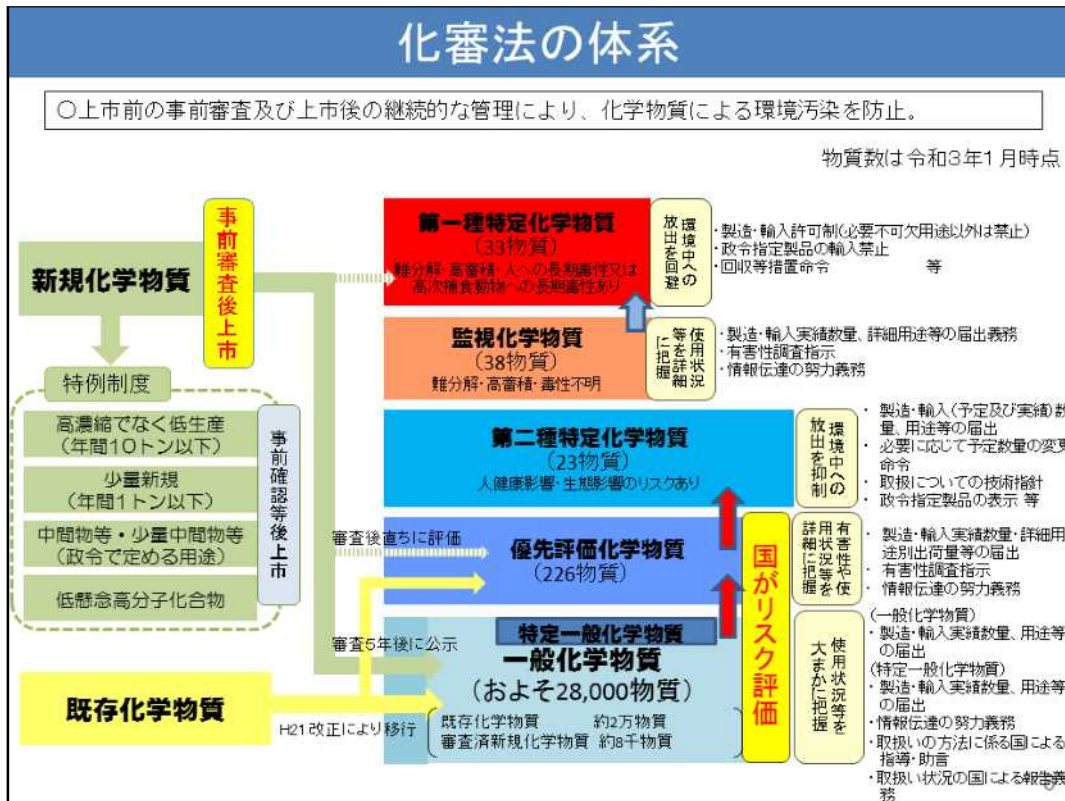


生態影響、暴露



5

先ほど3省共管になった旨お伝えしましたが、それぞれ担当が分けられてございまして、ヒト健康影響に関しては厚生労働省、物理・化学的性状あるいはばく露に関しては経済産業省、それから生態影響とばく露に関しては環境省が担当して共管しているという状況でございます。



化審法の体系ですけれども、まず新規化学物質につきましては、輸入・製造数量に応じて特例制度というものが定められてございます。こちら左側に特例制度という枠がございしますが、これは数量等に応じてそれぞれ制度が定められております。

また新規化学物質のうち、難分解性、高蓄積性だとかの性状を有するものに関しましては、監視化学物質。さらにヒトや高次捕食動物への長期毒性があるものに関しましては、第一種特定化学物質となっていくわけですが、それ以外のものに関しまして、10t超の製造・輸入数量があるものに関しましては、審査5年後に公示されて、一般化学物質という扱いになってございます。また、この一般化学物質に関しましては、化審法制定以前より上市されておりました既存の化学物質、こういったものも含まれて、合わせて約2万8,000物質程度でございます。

これらの一般化学物質に関しては国がリスク評価を行いまして、その中から優先的に評価をすべき物質ということで優先評価化学物質を指定して、さらに詳細評価を行い、物によってはリスクがあると認められるものに関しましては第二種特定化学物質に指定されるという流れになってございます。

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恐れがある物質で、政令で指定している物質(トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、四塩化炭素等の23物質を指定)。

⇒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。

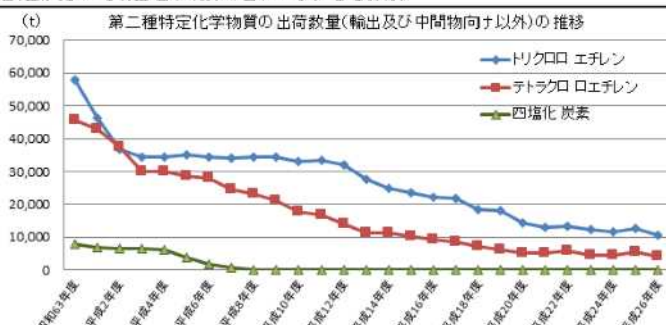
第二種特定化学物質の規制内容

○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。

○第二種特定化学物質及び政令指定製品の表示義務。

○届出者に対する予定数量の変更命令、勧告、報告徴収、立入検査、取扱者への勧告。

○法令を違反した製造者、輸入者に対する罰則。



7

この第二種特定化学物質についてなのですが、こちらは環境中に広く残留し、人への長期毒性または生活環境動植物への長期毒性を有する物質ということでございまして、蓄積性を有さない物質に関しても、環境中での残留状況によっては規制を行おうという、こういったものになってございます。

また、第二種特定化学物質に指定されますと、どんな規制が発生するかといいますと、第二種特定化学物質及び第二種特定化学物質が使用された製品に関しては、製造・輸入の予定数量を事前に届け出るということ。それから実績も届け出るという、こういった義務が発生いたします。

また、それぞれ化学物質及びその指定された製品に関しましては、表示をする義務が課せられます。

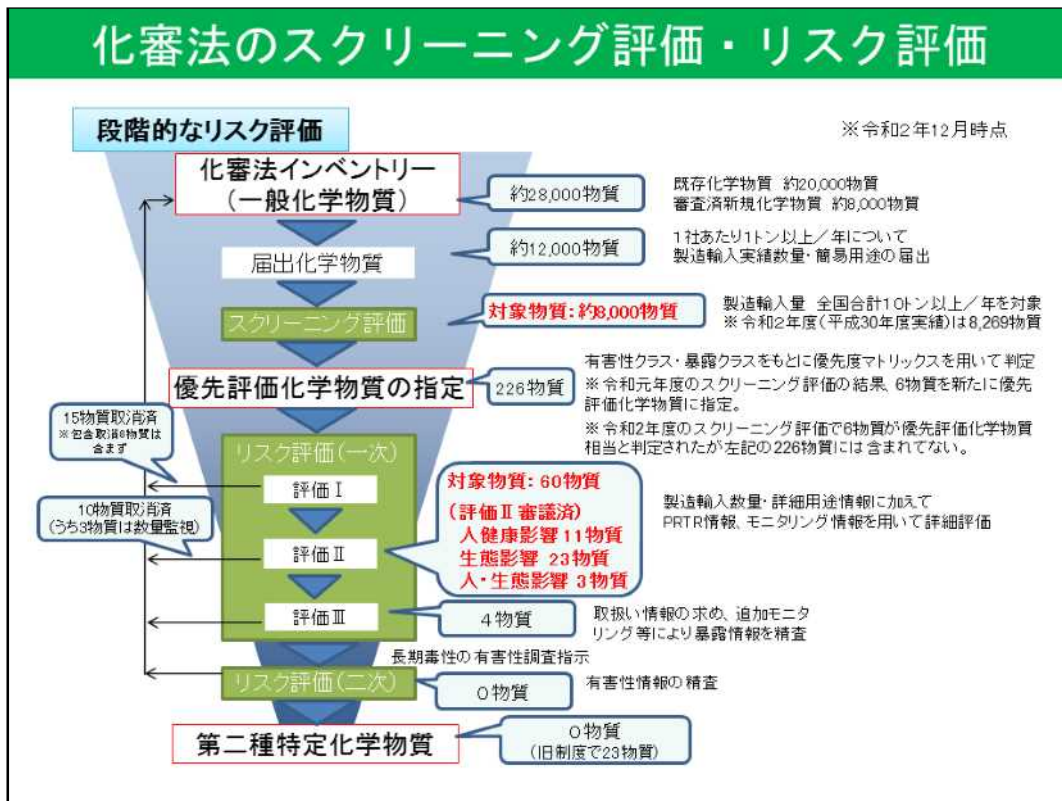
それでリスクの低減が図れないような場合には、届出者に対して予定数量の変更命令がなされることになってございます。

こちらはまた法律になってございますので、これに違反した場合には罰則があるということになってございます。

- ① 化学物質審査規制法（化審法）の概要
- ② 化審法に基づくリスク評価の概要
- ③ ノニルフェノールの生態リスク評価

8

続きまして、化審法に基づくリスク評価の概要でございます。



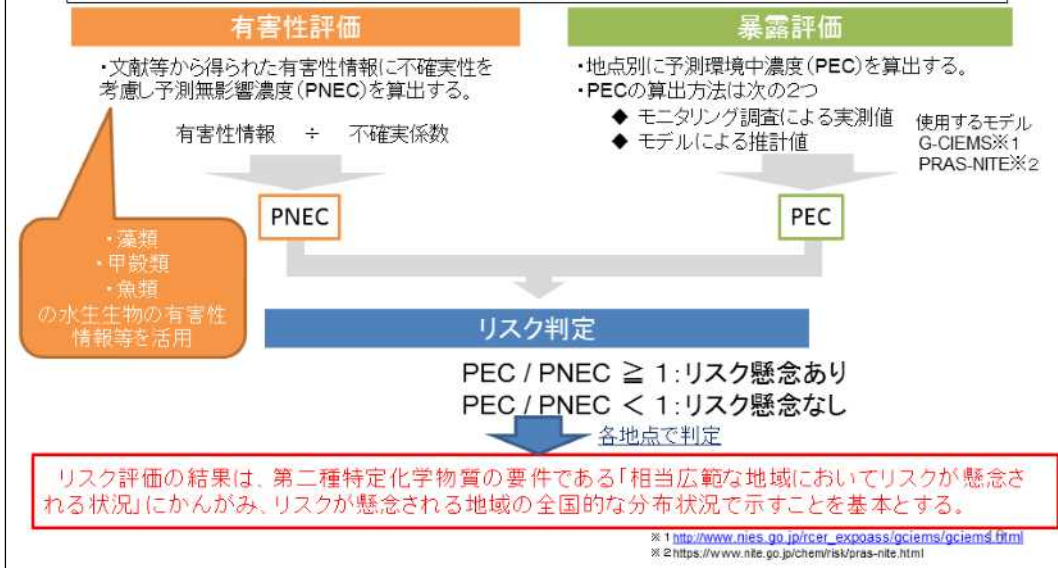
先ほど申し上げました一般化学物質に関してはリスク評価をしていくことになるのですが、まずスクリーニング評価というものがなされます。こちらは年間で合計が10t以上製造・輸入されているものが、このスクリーニング評価の対象になってまいりまして、これはばく露と有害性を掛け合わせたもので優先的に評価すべきと判断されたものが、優先評価化学物質に指定されることになってございます。

優先評価化学物質になった後は、真ん中より下の四角に囲われてございますリスク評価(一次)というところに進みまして、それぞれ評価Ⅰ、評価Ⅱ、評価Ⅲというふうになってございます。こちらは段階的に、ステップを踏むというわけではなくて、段階的に有害性だとかばく露の情報の詳細さを挙げていって、詳細に評価をしていくという流れになってございます。

また一番下の第二種特定化学物質まで、こちらステップを踏んでいくように見えてしまうかもしれませんが、例えば評価Ⅱの段階で十分に情報がそろっているものに関しては、評価Ⅱから第二種特定化学物質の指定ができる、そういったシステムになってございます。

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>



具体的にリスク評価はどんなことをしているのかということなのですが、こちらは予測環境中濃度、PECと言われるものと、予測無影響濃度、PNECと言われるものを比較して判定がなされます。分かりやすく言いますと、その環境中の濃度が予測無影響濃度、生物に対して無影響の濃度よりも高ければ、それはリスクがあるだろう、こういった判断をされるわけでございます。

また対象といたしましては、対象となっている物質の変化物が環境中に残留されると考えられる場合には、変化物もリスク評価の対象になるということでございます。

そして、この化審法における第二種特定化学物質の要件には、相当広範な地域においてリスクが懸念される場合という文言がございますので、先ほど述べました環境中濃度が予測無影響濃度を超える地点、こちらが複数あるということが、この二つの要件になってくるということでございます。

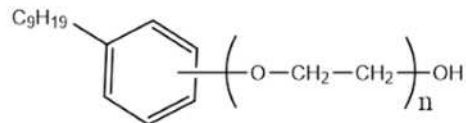
- ① 化学物質審査規制法(化審法)の概要
- ② 化審法に基づくリスク評価の概要
- ③ ノニルフェノールの生態リスク評価

11

さて、ここからはノニルフェノールの生態リスク、こちらは化審法の3省合同審議会で審議をされている進捗の紹介になります。

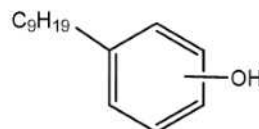
ノニルフェノールの生態リスク評価について

- ポリ(オキシエチレン)＝ノニルフェニルエーテルは化審法に基づく優先評価化学物質に指定



- 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($C_6H_4(OH)C_9H_{19}$)についてもあわせて評価を行っている。

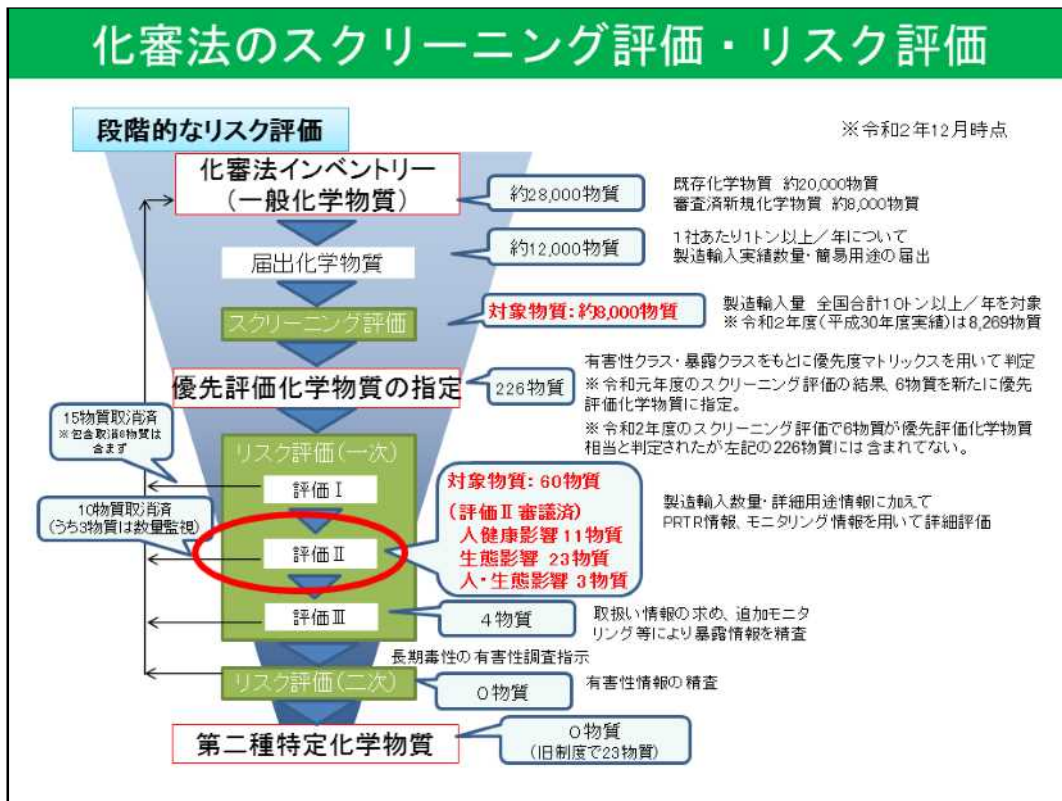


12

ノニルフェノールの生態リスク評価については、優先評価化学物質として指定されている名称というのは、ポリ(オキシエチレン)＝ノニルフェニルエーテルになります。先ほど述べましたように、変化物というものもこの評価の対象になってまいりますので、このノニルフェニルエーテルからの変化物であるノニルフェノールも一緒に評価をしてまいります。

こちらの物質の主な用途といたしましては、工業用洗浄剤であったり、プラスチック・ゴムの乳化剤、あるいは農薬の展着剤であったりいたします。

化審法のスクリーニング評価・リスク評価



このノニルフェニルエーテルがどこにあるかというと、この丸がついている部分の評価II、ここでの評価を行ってきておりまして、ここでの有害性の部分でかなり審議会で議論が白熱いたしまして、時間がかかってしまったという状況ではありました。

ノニルフェノールの生態リスク評価について

○ノニルフェノールについて、

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

※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, *Mysidopsis bahia*. Environ Systems Study 14 No.8977-CMA, EnviroSystems Div Resour Anal Inc., Hampton, NH:61 p. (ECOTOX No.55405)

その有害性について何が論点になったかといいますと、これまで先生方から少し御紹介もありましたMEOGRTの試験。こちらは、このノニルフェノールに関する毒性値の中で最も低い値を出していたものなのですが、こちらと、あとは*Americamysis bahia*、こちらは甲殻類アミを用いた試験、こちらのデータの取り扱いが論点になってございました。

これまでの審議経緯と予定

3省(厚生労働省、経済産業省、環境省)の合同審議会にて審議を行っているが、審議開始から2年が経過している状況

平成30年3月

3省合同審議会にて議論開始

平成31年3月

リスク評価におけるMEOGRT試験の取り扱い(PNEC導出に用いることが適切かどうか)

令和元年9月

(リスク評価の促進のため、次に毒性値の小さい)

Americamysis bahiaのデータを化審法のリスク評価で使用できるかどうか

令和2年1月

リスク評価におけるAmericamysis bahiaのデータの取り扱い(PNEC導出に用いることが適切かどうか)

令和2年9月

引き続き、ポリ(オキシエチレン)＝ノニルフェニルエーテル(実質的にはノニルフェノール)のリスク評価を実施



有害性については確定

15

経緯なのですが、こちらはもともと合同審議会において有害性の審議が始まったのは平成30年3月ということで、昨年9月に有害性については確定をしたのですが、約2年半も時間がかかってしまったという状況になりました。

MEOGRTデータについて

- Watanabeらは、OECD TG240に準拠し、メダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT)を、流水式(5回転/日)で実施
 - ・設定濃度は、対照区、0.001、0.0032、0.010、0.032、0.10 mg/L(公比3.2)。
 - ・平均実測濃度は0.00127、0.00295、0.00981、0.0278、0.0894 mg/L。
 - ・平均実測濃度に基づき、総産卵数、受精卵数、受精率等について最小影響濃度(LOEC)は1.27 µg/L
- 一方、当該試験では水温等についてOECD TG240からの一部逸脱事項があり、試験結果への影響につき、専門家間で意見が分かれていた。
- 当該試験の毒性値の取り扱いにつき、専門家会合を設置し議論を行った。

16

まずそれぞれの論点についてなのですが、MEOGRT試験については、これまで紹介がありましたTG240というのに準拠して行われた試験として、最小影響濃度は1.27 µg/Lという結果が出ておりました。これは報告されている値です。ただ、この試験の中で一部水温が試験ガイドラインから逸脱したという事情がありまして、これの影響がどうなっているのかということで、審議会の中ではものすごく意見が割れたという状況があります。

今回特例的に、この専門家による専門家会合というものを設置して、その中で議論を頂きました。

MEOGRTデータについて

【専門家会合における当該試験の毒性値に関する考え方】

- ・NPが生物学的に有意な影響を及ぼすことについて確認。
- ・一部委員を除き、本試験において少なくとも0.00981 mg/Lの濃度区で産卵数や受精卵数の阻害率に明らかな差があることを確認。

○専門家会合としては1つにまとめることはできず、以下の3つの考え方に集約された。

- ①「LOECは9.81µg/L以下、NOECは決定できない」
- ②「9.81µg/Lは生物学的に有意であることは問題ないので、LOECとして認定する。」
- ③「本試験条件下においては生物学的に9.81µg/Lで影響が見られると推定されるものの、温度の推移等が不明であったことからその影響の程度には不確実性があり、本試験からLOECおよびNOECは決定できない」



○「LOECは9.81µg/L以下」を試験の公比3.2で割り、
NOECは3.07 µg/L以下

○PNECはNOECと不確実係数10から0.30µg/L以下

17

そこでの結論ですけれども、専門家会合における当該試験の毒性値に関する考え方といたしまして、その専門家会合に参加していただいた先生方の中では、ノニルフェノールが生物学的に有意な影響を及ぼすことについては皆さん同意を頂いた。また一部の委員を省いては、本試験において少なくとも0.00981mg/Lの濃度では産卵数だとか受精卵には阻害率に大きな差があるということが確認できたという結論になってございました。

また意見に関しましては、一つにまとめることは最終的にはできず、以下の3つ、①～③までになったのですけれども、これを受けまして当省といたしましては、LOECは9.81µg/L以下として、これを公比3.2で割ったもの、NOECが3.07µg/L以下ということといたしまして、さらに不確実係数を10で除したもので0.30µg/L以下というものをPNECとして審議会に報告いたしまして、ここは承認されたということになってございます。

アミデータについて

○Ward and Boerilは、EPA 40CFR 797に準拠し、アミ科の一種A. bahiaを用いた繁殖試験を実施

- ・設定濃度は、対照区および助剤対照区と、0.004、0.008、0.012、0.018、0.030 mg/L(公比1.5-2.0)(助剤-アセトン0.1 mL/L)
- ・平均実測濃度は0.0039、0.0067、0.0091、0.013、0.021 mg/L
- ・平均実測濃度に基づき、成長に対する最大無影響濃度(NOEC)は0.0039 mg/L

○一方、令和2年9月の審議会で以下のような意見があった。

- (1)淡水環境／生物における化学物質の毒性は海水環境／生物と異なることはよく知られている。
- (2)「日本に(国外種である)Americamysis bahia(アミ)の近縁種が生息したとしてもアミとNPに対して同じ感受性を示すか不明である。」



(1)については現行の技術ガイダンスに基づき、(2)については感受性差は地域ごとの違いによるものに限定されないこと、アミの感受性が他の甲殻類と比して一般的に高いとは言えないことから、アミ由来の評価値を採用可能と判断。

○PNECはNOECと不確実係数10から0.39µg/L

18

また、先ほど述べましたアミの試験、これはMEOGRTの次の時点のデータなのですが、審議会におきましてアミが汽水あるいは海水域の生物であるということで、淡水生物との感受性の差はどうかだとか、あるいは国外種ということで、その国外種を用いて国内の環境を評価してよいのかという意見が出されたのですが、淡水と淡水生物を同等に扱うということは化審法の技術ガイダンスに記載されているということと、あと国外種であることに関しましては、感受性差というのが地域ごとの違いによるものに限定されないこと。あとはアミの感受性がほかの甲殻類と比較して一般的に高いとは言えないことから、このアミのデータを使うことは採用は可能であろうという判断をいたしまして、当省といたしましては、PNECはNOECの不確実係数10で除した0.39µg/Lを用いたということになりました。

リスク評価に用いるPNECについて

これらの結果を踏まえ、リスク評価に用いるPNECは以下の通り。

○考え方

最も小さい毒性値を示すMEOGRTデータについては、その毒性値の扱いについては専門家の間で見解が分かれており一つにまとまっていないため、この数値の次に小さい値である甲殻類の慢性毒性試験データと併記し、リスク評価に際しては、これら2つの値を用い、総合的な判断を行うこととした。

○リスク評価に用いるPNECについて

- ・魚類の慢性毒性値を基にした0.30 µg/L以下
- ・甲殻類の慢性毒性値を基にした0.39 µg/L

19

こちらの値も審議会で承認を受けまして、これら2つの値がPNECとして出てきたわけですが、ごさいすけれども、リスク評価に当たってこのMEOGRTデータに関しましてはまだ専門家の意見が割れているということもございましたので、この2つの値を併記して、両方を用いて総合的にリスク評価を行おうという判断に至りました。

リスク推計結果について

NPについて、直近5年間(H25～29fy)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通り。

PECwater/PNECwater比の区分	水生生物 変化物2 NP	
	A. メダカ拡張1世代繁殖試験 ^[18] をキースタディとする場合	B. アミを用いた試験 ^[8] 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)
$1 \leq \text{PECwater/PNECwater}$	74以上(62流域以上)	62(54流域)
$0.1 \leq \text{PECwater/PNECwater} < 1$	696以上	706
$\text{PECwater/PNECwater} < 0.1$	12以上	14



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。

20

そして、先ほど述べましたとおり、モニタリングのデータです。環境中濃度とこれらの毒性値、PNECを比較した結果ですけれども、MEOGRTのデータをキーデータとした場合は、全国74地点以上懸念地点がございまして、アミのデータをキーデータとした場合は62地点、全国で懸念地点が検出されたということで、ノニルフェノールの環境モニタリングによる実測濃度がPNECを超えた地点というのが多数検出されたということになりました。

リスク評価結果（まとめ）

ONPの生態影響に係る有害性評価において、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、NPEは継続的に摂取され又はこれにさらされる場合には、生活環境動植物の生息若しくは生育に係る被害を生ずるおそれがあると認められるものに該当する可能性がある。

○本物質は化審法第2条第3項に基づく第二種特定化学物質に相当する可能性がある。



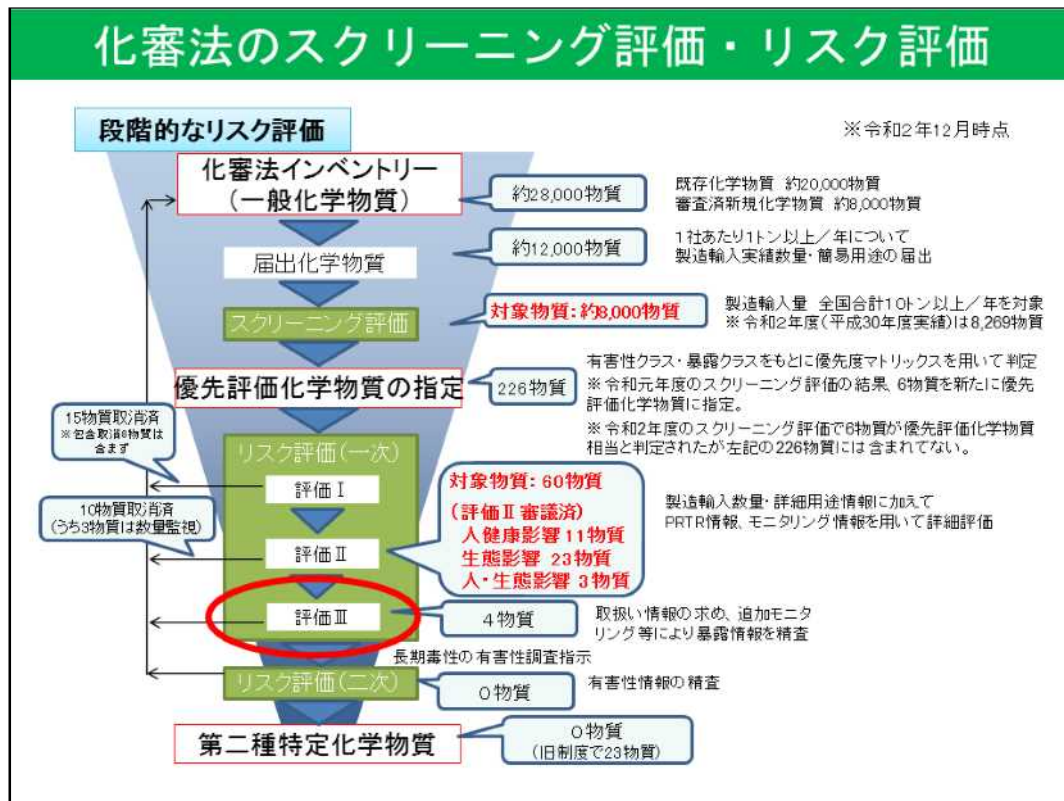
○化審法リスク評価(1次)評価Ⅲにおいて排出源に関する詳細な分析をさらに進め、適切な措置を検討していく。
(具体的には農薬、洗浄剤等としての使用や、下水処理施設、長期使用製品及び家庭用・業務用用途の使用段階からの排出源について調査・分析。)

21

それをまとめますと、優先評価化学物資とされているノニルフェニルエーテルは継続的に摂取され、またはこれにさらされる場合には、生活環境動植物の生息もしくは生育に係る被害を生ずるおそれがあると認められるものに該当する可能性があるということ、また化審法においては、いわゆる第二種特定化学物質に相当する可能性があるということが審議会承認されたということになってございます。

また、ノニルフェニルエーテルに関して、今後ですけれども、ばく露の排出源との関係ですとか、あるいは用途。どの用途からこのモニタリングの結果が出てきているのか。その用途ごとの寄与率、こういったものを少し整理した上で、適切な措置を検討していこうということで、先ほど述べましたリスク評価のフロー図の評価Ⅲというところに進んでございます。

化審法のスクリーニング評価・リスク評価



この丸がついているところです。ここの状況にあるということでございます。

リスク評価結果を踏まえた今後の検討事項

○これまでの議論を受けた今後の化審法としての検討事項

- ・海水生物と淡水生物の感受性について
- ・作用機序(in vitroの結果など)を考慮したリスク評価について
- ・リスク評価の促進に向けた課題について

23

少しノニルフェノールから外れまして、これまでノニルフェノールに関していろいろ議論を受けきて、今後化審法としての検討事項といたしましては、先ほど述べましたように、海水生物と淡水生物の感受性の差について少し整理をしていこうということ。

あとは、これまでの発表の方でも少し紹介があったように、例えばノニルフェノールの有害性を評価する上では、そのエストロゲンレセプターとの結合性だとか、そういった話も非常に多く出てまいりましたので、化審法においてもその作用機序などを考慮したリスク評価というのでも検討していく必要があるのではないかとということ。

それから、先ほど述べましたとおり、有害性を審議するまでに2年半以上もかかってございます。なので、こういったことをより促進するために、化審法の評価スキームの在り方、審議スキームの在り方、こういったことにも検討の余地があるのではないかと考えている次第でございます。

発表は以上です。
御清聴ありがとうございました。

24

私の発表は以上となります。一部私見が入っておりますので、その点はお含みおきください。

御清聴ありがとうございました。