

「諸外国における化学物質の 安全性評価手法の動向調査」報告書 【公開版】

一般財団法人化学物質評価研究機構

※公開版の作成にあたってはNITEが一部内容を抜粋

1. 本事業の背景と目的	
1.1. 背景と目的 5
2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理	
2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理 6
2.2 PMTの判断基準と評価方法 15
2.3 専門家へのインタビュー 23
2.4 まとめ 28
3. 化学物質の移動性（PMT 等）の観点により懸念のある物質についての調査と整理 29
4. in silico 手法による有害性評価手法の規制利用について最新動向についての調査と整理 33
4.1 欧州REACH規則 36
4.2 米国TSCA 39
4.3 カナダCEPA 42
4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向 49
4.5 まとめ 61

-
- 付属資料2-1 情報源ごとのPMTに関する調査結果
 - 付属資料2-2 第43回GHS小委員会へのPMT導入提案経緯
 - 付属資料2-3 SVHC対象物質の残留性、移動性に関連する情報
 - 付属資料2-4 専門家へのインタビューの結果
 - 付属資料3-1 PMT等の観点により懸念のある物質に対する国内法規制該当調査

略語	名称	日本語訳
CARACAL	Competent Authorities for REACH and CLP	REACHおよびCLPの所管当局
CERI	Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan	(一財) 化学物質評価研究機構
CLP	Regulation on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures	物質および混合物の分類・表示・包装に関する規則
ECHA	European Chemicals Agency	欧州化学品庁
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁
EU	European Union	欧州連合
GHS	The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals	化学品の分類および表示に関する世界調和システム
IATA	Integrated Approaches to Testing and Assessment	試験と評価に関する統合的アプローチ
NITE	National Institute of Technology and Evaluation	(独) 製品評価技術基盤機構
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development	経済協力開発機構
OPPT	Office of Pollution Prevention and Toxics	汚染防止有害物質部
PFAS	Per and Polyfluoroalkyl Substances	ペルフルオロアルキル物質およびポリフルオロアルキル化合物
PMT	Persistence, Mobility and Toxicity	難分解性(残留性)・移動性・毒性
PNEC	Predicted No Effect Concentration	予測無影響濃度
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship	定量的構造活性相関
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation, Restriction and Chemicals	化学品の登録、評価、認可及び制限に関する規則
SDS	Safety Data Sheet	安全データシート
SVHC	Substances of Very High Concern	高懸念物質
TG	Test Guideline	試験法ガイドライン
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値
vPvM	very Persistence and very Mobility	極めて高い難分解性(残留性)・移動性
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WoE	Weight of Evidence	証拠の重み付け

1. 本事業の背景と目的

1.1. 背景と目的

NITEにおいては、化学物質管理情報の整備、提供の強化等の枠組みで合理的な評価手法の検討や化学物質管理に関する課題解決の検討が行われている。本検討においては、国や事業者が実施する化学物質の安全性評価における予測手法（構造活性相関やリードアークロス等）の利用拡大を目指し、情報収集を行いつつ技術的な検討を行うとともに、国や事業者への情報発信を行い、必要に応じて国が実施する調査や事業者による利活用が支援されている。またこれらの検討等に資するため、関連するOECDの活動等への参画、情報収集、国や事業者への情報発信等を通じて、化学物質の安全性評価における予測手法の利用拡大を目指した業務が行われている。

昨今、国際的には化学物質の難分解性（残留性）・移動性・毒性（Persistence, Mobility and Toxicity; PMT）によるスクリーニング評価の規制への導入が検討され、また各種動物実験代替法の開発と規制への導入が進められるなど、化学物質管理のための規制への新しい評価手法に関する取組が進められている。本事業は、上記業務に資する情報として、化学物質のPMTによるスクリーニング評価及びin silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向に係る情報を収集し、整理することを目的とするものである。

《注》

本業務仕様書においてはPersistenceは「難分解性」と表記されているが、化審法における難分解性とは基準等が同一ではないことから、本報告書においては「残留性」と記載する。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

化学物質のPMTに係る規制について、指定された調査情報源から予定や試行段階のものを含めて、欧州（REACH 規則、CLP規則）、カナダ、GHS への導入状況とそれに係わる経緯と今後の予定についての情報を整理した。

(1) 調査方法

本業務において調査対象として指定された情報源を(2)に示す。情報源に示す文献ごとの調査内容を整理したうえで、内容が重複する文献についてはより新しい情報に基づきその内容を整理した。また、指定された情報源のほかに、調査項目2.1~2.3の内容を補足できると推察される文献情報を検索し、20件程度を提案、NITE担当職員と相談の上、11件の文献を追加調査した。追加調査情報源は(3)に示す。また、これらの情報源以外の出典は各頁の最下部に示す。

(2) 調査情報源

- ① ECETOC (2021) Persistent chemicals and water resources protection Technical Report No. 139
- ② Neumann M and Schliebner I (2019) Protecting the sources of our drinking water: The criteria for identifying persistent, mobile and toxic (PMT) substances and very persistent and very mobile (vPvM) substances under EU Regulation REACH (EC) No 1907/2006, UBA TEXTE 127/2019
- ③ Arp HPH and Hale SE (2019) REACH: Improvement of guidance and methods for the identification and assessment of PMT/vPvM substances, UBA TEXTE 126/2019
- ④ Umwelt Bundesamt (2021) The third PMT Workshop 2021 講義資料
- ⑤ Hale SE, Arp HPH, Schliebner I and Neumann M (2020) Persistent, mobile and toxic (PMT) and very persistent and very mobile (vPvM) substances pose an equivalent level of concern to persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) and very persistent and very bioaccumulative (vPvB) substances under REACH, Environ Sci Eur 32:155
- ⑥ Environment and Climate Change Canada (2022) Science approach document -Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ERC2) , ISBN 978-0-660-42124-7.

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(3) 追加調査情報源

- i. ECHA (2019a) MEMBER STATE COMMITTEE SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION OF 2,3,3,3-TETRAFLUORO-2-HEPTAFLUOROPROPOXY)PROPIONIC ACID, ITS SALTS AND ITS ACYL HALIDES (COVERING ANY OF THEIR INDIVIDUAL ISOMERS AND COMBINATIONS THEREOF) AS SUBSTANCES OF VERY HIGH CONCERN BECAUSE OF THEIR HAZARDOUS PROPERTIES WHICH CAUSE PROBABLE SERIOUS EFFECTS TO HUMAN HEALTH AND THE ENVIRONMENT WHICH GIVE RISE TO AN EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN TO THOSE OF CMR1 AND PBT/VPVB2 SUBSTANCES (ARTICLE 57F).
- ii. ECHA (2019b) MEMBER STATE COMMITTEE SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION OF PERFLUOROBUTANE SULFONIC ACID AND ITS SALTS AS SUBSTANCES OF VERY HIGH CONCERN BECAUSE OF THEIR HAZARDOUS PROPERTIES WHICH CAUSE PROBABLE SERIOUS EFFECTS TO HUMAN HEALTH AND THE ENVIRONMENT WHICH GIVE RISE TO AN EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN TO THOSE OF CMR1 AND PBT/vPvB SUBSTANCES (ARTICLE 57F)
- iii. Marie Collard, Louise Camenzuli, Delina Lyon, David Saunders, Nathalie Vallotton, Pippa Curtis-Jackson (Firmenich SA; ExxonMobil; Concawe; Shell; Dow Europe GmbH) (2022) Persistence and Mobility (defined as organic-carbon partitioning) do not correlate to the detection of substances found in surface and groundwater: Criticism of the regulatory concept of Persistent and mobile substances. *Sci Total Environ.* 2022 Dec 28;865:161228.
- iv. Sarah E. Hale, Hans Peter H. Arp, Ivo Schliebner, and Michael Neumann (2020) What's in a Name: Persistent, Mobile, and Toxic (PMT) and Very Persistent and Very Mobile (vPvM) Substances. *Environ. Sci. Technol.* 2020, 54, 23, 14790–14792.
- v. Isabelle J. Neuwald, Daniel Hübner, Hanna L. Wiegand, Vassil Valkov, Ulrich Borchers, Karsten Nödler, Marco Scheurer, Sarah E. Hale, Hans Peter H. Arp, Daniel Zahn. (2022) Occurrence, Distribution, and Environmental Behavior of Persistent, Mobile, and Toxic (PMT) and Very Persistent and Very Mobile (vPvM) Substances in the Sources of German Drinking Water. *Environ. Sci. Technol.* 56, 15, 10857–10867.
- vi. [第43回GHS小委員会] 文書番号：ST/SG/AC.10/C.4/2022/18 《PMTの分類基準導入検討に関する提案の作業文書》(EU、2022/09/15)
- vii. [第43回GHS小委員会] 文書番号：UN/SCEGHS/43/INF.39 《ST/SG/AC.10/C.4/2022/18 - 未対応の危険有害性クラス: 付託条項及び作業計画の更新に関する非公式文書》(EU/USA、2022/12/6)
- viii. [第43回GHS小委員会] 文書番号：ST/SG/AC.10/C.4/86 《GHS専門家小委員会第43回会合報告書》(GHS小委員会事務局、2022/12/19)
- ix. Environment and Climate Change Canada (2016) Science approach document: ecological risk classification of organic substances.
- x. Ares (2022) 6485391 - 20/09/2022 ANNEXES to the Commission Delegated Regulation amending Regulation (EC) No 1272/2008 as regards hazard classes and criteria for the classification, labelling and packaging of substances and mixtures.
- xi. EUROPEAN COMMISSION (2021) Ad Hoc Meeting of CARACAL. PBT/vPvB/PMT/vPvM criteria. 30 September 2021.

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(4) 調査結果

情報源に示す文献（①②③⑤⑥）ごとの調査結果については、付属資料2-1に整理した。内容が重複する文献についてはより新しい情報に基づき以下にその内容を整理した。

(4)-1 EU

a. EUにおける飲料水に関する規制

欧州では飲料水の総生産量の35%が地下水であり、生産された飲料水の59%が未処理又は従来システムで処理された水である（情報源:6頁 2.1(2)④Dr Claudia Castell発表資料より）。また、2014年の調査として、欧州の59%が非処理飲料水か、自然処理や従来技術で処理された飲料水を使用しており、高度な水処理技術（オゾン処理などの高度酸化処理、逆浸透膜など）を使用しているのは41%にすぎないとの報告も得られている（Neumann M and Schliebner I, 2019）。そこで、EUでは化学物質による脅威から飲料水の水源を確保することは最も重要なこととされており、欧州委員会の第7次環境行動計画戦略（2017）においても、「有害物質へのすべてのばく露を最小限に抑え、排除するために、ばく露のない無害な環境を作り、維持する」ことが目標とされている。

EUにおける飲料水に関する規制を表2-1に示す。表2-1の規制の他、都市廃水処理指令（UWWTD）、下水汚泥指令（SSSD）等の規制もある。欧州では地下水が飲料水の重要な水源の一つであり、地下水の化学的汚染の回避が重要であるとされている。

表2-1 EUにおける飲料水規制

飲料水指令 (DWD)	98/83/EC、 2015/1787改正	「水が健全で清潔であることを保証することにより、水のあらゆる汚染による悪影響からヒトの健康を保護する」ことを目的としている。
地下水指令 (GWD)	2006/118/EC	「地下水は貴重な天然資源であり、そのため化学的汚染から保護されるべきである」と述べている。
水枠組み指令 (WFD)	2000/60/EC	「加盟国は、飲料水の製造に必要な浄化処理のレベルを下げるために、水質の悪化を回避する目的で特定した水域に必要な保護を確保しなければならない」と定めている。

b. EUにおけるPMT/vPvM検討の経緯

REACH規則にPMT/vPvM基準を導入することにより、取り返しのつかない汚染が発生する前に、あるいはモニタリングデータで検出される前に、規制措置を正当化して予想的に実施できるの見立っている（Neumann M and Schliebner I, 2019）ことから、2015年に初めてpersistent, mobile and toxic substances/very persistent and very mobile substancesという名称に対応する頭文字のPMTとvPvMをNeumannらが提案して以来、ドイツUBAが中心となり、EUの化学物質規制REACHの下でPMTおよびvPvM物質を特定するための基準を確立しようと努めてきた。PMT/vPvMがPBT/vPvBに類似しているのはこれらの物質のハザード（危険有害性）の同等性を最初から示し、ハザードに基づいた規制を採用する必要性を示すために作られたものだからである（Hale SE et al, 2020）。

その後、欧州委員会は、「持続可能性のための化学戦略の一環」として、2022年までにPMT/vPvM物質をREACH規則の下でSVHCの新しいカテゴリとして含める必要があると決定し（Sarah E. Hale et al., 2020）、REACH規則第57条(f)（ヒト健康、環境）でSVHCへの指定が開始され、2023年1月までに5物質が指定されている（後述2.2 (3)-3）。また、CLP規則においても新たなハザードクラスとして、PMT/vPvMの分類基準を導入する提案がなされている（後述2.2 (3)-2）。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(4) 調査結果

(4)-1 EU (続き)

c. EUにおける分析や水処理の技術的課題

一般的に移動性物質はGC（ガスクロマトグラフィー）やRPLC（逆相液体クロマトグラフィー）を用いた従来の分析法では移動性が高い物質（極性が非常に高い、イオン化可能、水溶解度が高い、水-オクタノール分配係数が小さい等）の検出や定量が難しいとされている（Neumann M and Schliebner I, 2019; Schulze S et al., 2019）。移動性の高い物質の分析測定は広く普及していなかった（＝分析ギャップ）ため、多くは水循環の中で気づかれず検出されない（＝モニタリングギャップ）という事実があった。この分析ギャップの解消に向けた取り組みが進み、親水性相互作用液体クロマトグラフィー（hydrophilic interaction liquid chromatography）等の手法により、徐々に最も移動性の高い物質の一部を分析することが可能になってきている現状がある。このことから、移動性の高い物質がより多く検出されるようになり、モニタリングギャップの縮小にも寄与しているが、一方でまだ分析技術が追い付いておらずにモニタリングギャップが現実的な問題であることを示す報告も公表されている（Hale SE et al, 2020）。

飲料水の処理技術の面として、残留性（難分解性）物質には生分解を受けにくく、生物処理では効果がなく、移動性物質にはろ過は効果がないことが知られており、多くのPMT/vPvM物質は、化学的酸化に対しても難分解の性質を示す。逆浸透膜の技術は、PMT/vPvM物質の一部は除去することができるが限界がある。よって、PMT物質は、従来の飲料水処理では除去が困難又は不可能であるとされている（Umwelt Bundesamt, 2021; Dr Claudia Castell発表資料）。

d. SDGsとの関連 (Neumann M and Schliebner I, 2019)

持続可能な開発のための2030アジェンダの以下の目標において化学物質の使用から水資源を保護する必要性が具体的に述べられている。

- 目標6：すべての人々の水と衛生の利用可能性と持続可能な管理を確保する
（目標6.3：2030年までに、汚染の減少、投棄廃絶と有害な化学物質や物質の放出の最小化、未処理の排水の割合半減及び再生利用と安全な再利用の世界的規模での大幅な増加させることにより、水質を改善する。）
- 目標12：持続可能な生産消費形態を確保する
（目標12.4：2020年までに、合意された国際的な枠組みに従い、製品ライフサイクルを通じ、環境上適正な化学物資やすべての廃棄物の管理を実現し、人の健康や環境への悪影響を最小化するため、化学物質や廃棄物の大気、水、土壌への放出を大幅に削減する。）

さらに関連して以下の目標が掲げられている。

- 目標3：あらゆる年齢のすべての人々の健康的な生活を確保し、福祉を促進する
（目標3.9：2030年までに、有害化学物質、ならびに大気、水質及び土壌の汚染による死亡及び疾病の件数を大幅に減少させる。）
- 目標15.1：2020年までに、国際協定の下での義務に則って、森林、湿地、山地及び乾燥地をはじめとする陸域生態系と内陸淡水生態系及びそれらのサービスの保全、回復及び持続可能な利用を確保する。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(4) 調査結果

(4)-1 EU (続き)

e. 規制による効果の予想関連 (Neumann M and Schliebner I, 2019)

REACH規則にPMT/vPvM基準を導入することにより、取り返しのつかない汚染が発生する前に、あるいはモニタリングデータで検出される前に、規制措置が正当化されて予想的に実施可能であり、飲料水の供給者が飲料水製造施設に高価で高度な水処理技術を導入せずとも従来の技術を使って清潔で安全な水を確保することができる。

f. PMT/vPvM評価の目的

PMT/vPvM評価を行うことで、EUの飲料水資源を化学物質汚染から守ることができる (ECETOC TR139, 2021)。また、水環境に放出された残留性物質や移動性物質は、長い期間にわたって飲料水の味、におい、色に影響を与えるだけでなく、公衆衛生、生態系、人権にも影響を与え、社会に大きなコストをもたらす可能性があることから、EU REACH 規則において PMT/vPvM基準での規制を実施することで、汚染防止戦略をとり、将来の世代のために欧州の飲料水と淡水環境を確実に保護することに貢献する (Neumann M and Schliebner I, 2019; Arp HPH and Hale SE, 2019)。さらに、水処理施設が不足しているEUではPMT/vPvM物質が継続的に排出された場合に、これらの物質の水処理での除去が不完全になり、環境濃度が時間とともに上昇して不可逆的になる可能性があるため、規制を行うことで飲料水の水源を確保することを目的としている (Hale SE et al, 2020)。

g. 産業界の反応

CLP規則改正のCARACALでの議論においては産業界側からも数多くの意見が寄せられており※、GHS小委員会のEU提案に対してもInternational Council of Chemical Association等から意見が出されている (付属資料2-2参照)。

また、産業界のメンバーが著者となり、残留性および移動性は、地表水および地下水中に認められる物質の検出とは相関しないとの報告も出されている (Marie C et al., 2022)。当該報告では、PM物質が非PM 物質よりも検出の可能性が高いとの証拠はないことやPM物質が水域に蓄積する兆候がないことなどを挙げ、水中で残留性物質を検出する可能性は、移動性の基準とは関係がないことが主張されている。

※出典：PMT/vPvMに関するCARACAL資料

https://circabc.europa.eu/ui/group/a0b483a2-4c05-4058-addf-2a4de71b9a98/library/a6b06eda-ef99-4cc7-bdac-e96125f28435?p=1&n=10&sort=modified_DESC

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(4) 調査結果（続き）

(4)-2 カナダ

a. ERC（生態リスク分類）アプローチについて

カナダ環境気候変動省（ECCC）は、化学物質管理計画（CMP）の第3段階から640の有機化学物質の優先順位を変更するための21世紀型科学アプローチを開発し、2016年に発表した。カナダ政府は、1999年に制定されたカナダ環境保護法（CEPA）の枠組みにおいて、2006年に国内物質リスト（DSL）に対して、生態リスク分類（ERC）アプローチ（第1版：ERC1）を用いて有機物質の評価の分類を行った。

ERC1では、リスクマトリックスを使用して、そのハザード（有害性）とばく露の分類に基づいて、各物質の潜在的な懸念の程度が「低」、「中」、または「高」が割り当てられるものである。実際には、2016年の評価時に、残留性または生物蓄積性および本質的に有毒な（PiT または BiT）基準として分類された有機物質に適用された。潜在的なリスクの懸念が高いと分類された有機物質は、一般に、広範囲にわたる継続的なばく露の可能性が高いと特徴付けられているものであった。潜在的なリスクの懸念が低いと分類された物質は、一般に環境で滞留時間が短く、長距離輸送を受けず、ベースライン毒性のみを示すことが予想されるものであった。

ERC1は、個々の化学物質のハザード及びばく露の両方のプロファイルを確立するために、複数の証拠（記述子）を使用するリスクベースのアプローチであり、ERC1によって、科学的アプローチを使用して懸念のある化学物質をリスク評価の対象とすることにより、カナダ政府は化学物質管理のための時間とリソースのより効率的に利用できることとなった。

その後、ECCCはERCのアプローチを改良し、第2版（ERC2）を作成し、2006年の分類作業の結果、さらなるリスク評価の基準を満たさなかった約12,200のDSLの有機物質に対して再精査する目的で適用した。ERC2は、IATA（試験と評価に関する統合アプローチ）と見なされ、「代替データ」（新しいアプローチ方法論またはNAMとも呼ばれる）の多くの情報源、in silico、in chemico、およびin vitroデータなどが伝統的なin vivoデータ情報を補完し、リスクの分類の証拠を提供するものである。ERC2のアプローチはERC1に基づき構築され、証拠の重み付けの概念の統合と透明性の向上、ハザードとばく露に用いられる毒性学およびばく露空間の拡大、モデルの適用領域の検討の強化等がはかられ、ERC1で既に特定された不確実性の主要分野が改良されている（Environment and Climate Change Canada, 2016; 2022）。

従来、CMPで生態リスク分類に使用される環境濃度は、ローカル（局所）規模のシナリオに基づいており、リージョナル（地域）規模および遠距離規模でのばく露の可能性は通常考慮されていない。よって、優先順位付けやリスク評価に用いる環境濃度と、実際の環境中濃度との間に空間的および時間的な不一致が生じる可能性がある。そこで、ローカル規模を超えたばく露の定量的推定を改善するために、化学的運命とばく露の空間的および時間的スケールをより適切に統合しようと改良されているのがERC2である。これによりばく露評価の不確実性が減り、より現実的なばく露シナリオと予測環境濃度が求まることから、リスク推定の精度向上につながり、CMPリスク評価の結論の信頼性を高め、最終的には化学的リスク管理の意思決定プロセスに役立つ（Chemicals Management Plan Science Committee, 2019）。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(4) 調査結果

(4)-2 カナダ (続き)

b. ERC2における移動性の考慮について

移動性について、(EUの文脈においては地表水の輸送に加え、地下水輸送も含まれるが) ERC2においては地下水輸送の考慮は含まれておらず、地表水及び空気を媒介した輸送に焦点が当てられている。地下水輸送の問題は、カナダ政府が実施するリスク評価ではケースバイケースで考慮される。なお、化学物質が空気や水などの移動媒体に留まり、その媒体を介して長距離輸送される能力は、ERC2の空間的ばく露範囲を決定するための重要な要素と考えられている (Environment and Climate Change Canada, 2022)。

c. ERC2におけるPMTの考慮について

ERC2においては、“Planetary boundary” (「人々が地球で安全に活動できる範囲」として用いられる用語) に影響を与える可能性のある化学物質が懸念されており、具体的には次世代にも発現する可能性のある影響 (すなわち、エピジェネティックな継承) を引き起こす残留性・移動性物質 (およびその分解生成物) による脅威が挙げられている。このような化学物質を検討するために、ERC2では化学反応性/遺伝毒性に関する有害性 (ハザード) の記述子と、反応時間と移動性に関するばく露の記述子を組み合わせることができるとされている。さらに、毒性は発生と生殖への影響につながる遺伝的損傷が考慮され、残留性と移動性は様々な時間的・空間的スケールで検討されるという、PMTアプローチを中心に据えた検討プロセスとなっている。このような場合、ばく露の規模は、水輸送が主体となって地球レベルになっており、遺伝的損傷による不可逆的または可逆性の低い悪影響を引き起こす可能性のある物質へのばく露の時間的・空間的分布は広範囲になっていることが示唆されている。

ただし、これらの結果のほとんどがin silicoプロファイリングに基づくものであり、記述子の信頼度スコアは概して高くないことが示唆され、さらなる評価を行うことが推奨されている。あるいは、この結果は、環境媒体やバイオモニタリングの対象をより明確にするために利用することができるものとされている (Environment and Climate Change Canada, 2022)。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(4) 調査結果（続き）

(4)-3 GHS

GHSへのPMTに関連する分類基準の導入については2021～2022年に開催されたGHS小委員会専門家会合（以下「GHS小委員会」）においてEUから非公式（INF）文書の提出による提案がなされており、2022年12月の第43回GHS小委員会において、正式に作業文書の提出による提案が行われた。各文書の詳細は付属資料2-2に示す。

a. 第43回GHS小委員会への欧州の提案初案（文書番号：ST/SG/AC.10/C.4/2022/18）

第42回GHS小委員会（2022年7月）においてEUは小委員会に対し、INF17文書を提出し、2023年から2024年までの2年間の作業計画として、GHSに含めたいと考えている新しい項目について、作業の主体をどうするか（GHS小委員会内なのかOECDなのか）、及びその作業計画のスケジュール案を提示したところ、一部の専門家から作業量の増加を懸念する声等があった。そこで、第43回GHS小委員会において、それらの意見を踏まえ、2023-2024年の作業計画の議題項目として「未対応の危険有害性クラス（“unaddressed hazard classes”）」を検討し採択するための調整案が欧州から提示された。

提案された2023-2024年の作業範囲は、以下の有害性クラスを対象とするものであった。

- ヒトの健康と環境に対する内分泌かく乱物質(ED)
- 残留性・蓄積性・毒性(PBT)
- 極めて高い残留性・極めて高い蓄積性(vPvB)
- 残留性・移動性・毒性(PMT)
- 極めて高い残留性・極めて高い移動性(vPvM)

このうちはじめは、GHS小委員会にて、PBT/vPvB物質およびPMT/vPvM物質を扱い、同時に世界保健機関（WHO）によって定義された内分泌かく乱物質(ヒト及び環境の両方)の研究を開始することが提案された。また、2023-2024年の2年間の終わりまでに、陸生生物に影響する物質、免疫毒性及び神経毒性物質についても評価できるように科学的知見を整えることが提案された。

また、EUは、「未対応の危険有害性クラス（“unaddressed hazard classes”）」に関する新しい非公式作業部会の創設を提案し、当面以下の2件について開発することを示した。

- 内分泌かく乱物質の新しい判定基準/有害性クラス
- PBT/vPvB物質およびPMT/vPvM物質の判定基準/危険有害性クラス

具体的には、2023年半ばまでに内分泌かく乱物質(EDs)を特定するために必要な科学に関するOECDへの義務の範囲を定義し、PBT/vPvB物質およびPMT/vPvM物質の判定基準を作成する作業計画が提案された。

※ただし、上記提案はINF39によって修正された（次項d.に記載）。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.1 PMTに関する欧州、カナダ、GHSへの導入状況等の整理

(4) 調査結果

(4)-3 GHS (続き)

b. 第43回GHS小委員会への欧州の提案初案に関する補足 (文書番号 : UN/SCEGHS/43/INF.24、UN/SCEGHS/43/INF.25)

INF.24文書の付属書にPBT/vPvBおよびPMT/vPvM物質の最新の科学的状況の概要を示すとともに、EUでは提案時点で、これらの物質の分類基準を見直していることが説明された。EUレベルで採択された分類は、GHSの判定基準を策定する小委員会に情報を提供するために提出されることもあわせて示された。

c. 第43回GHS小委員会への欧州の提案初案に関する産業界の意見 (文書番号 : UN/SCEGHS/43/INF.33、UN/SCEGHS/43/INF.38)

INF.33において、CropLife Internationalから、ST/SG/AC.10/C.4/2022/18に示されている欧州委員会の提案を支持せず、当該文書のコメントと委員会の限られた資源を考慮して、前進する前に作業の費用便益分析を行うことが提案された。

また、ICCAからはINF.38において、小委員会が、提案された危険有害性クラスをGHSに含めることの妥当性を、これらが固有の特性を構成するかどうかの検討に基づいて評価するための討議を行うことが提案された。

d. 第43回GHS小委員会への欧州の提案初案に関する修正案の提案 (文書番号 : UN/SCEGHS/43/INF.39)

欧州及びアメリカから、INF.39文書として、a.の公式文書ST/SG/AC.10/C.4/2022/18（未対応の危険有害性クラスについての付託条項及び作業計画）の更新に関する非公式文書が提出された。付託条項として、当該文書において非公式作業部会が、未対応の危険有害性クラスの検討における優先事項の設定、GHS小委員会承認のためのOECDの委任事項（マンドート）の策定、GHSへの新たな危険有害性と判定基準の適用、分類基準の検討を段階的な方法で作業することが提案された。

また、第44回会合(2023年7月)の作業部会の当初の任務は、内分泌かく乱物質を特定するために必要な科学に関するOECDへの委任事項を作成して小委員会の承認を得ること、作業部会が検討の優先事項を決定して2023-2024年の作業計画をさらに策定することが提案された。

e. 第43回GHS専門家小委員会報告書 (文書番号 : ST/SG/AC.10/C.4/86)

小委員会は、非公式文書INF.39に含まれる付託条項と作業計画に基づいて、非公式作業部会を主導するという欧州連合からの提案を歓迎し、2023～2024年の作業計画に新たな項目を含めることを決定した。ただし、「未対応の危険有害性」とすることは適切ではないとの指摘があり、英国の専門家による提案を受け、小委員会は、「潜在的な危険有害性の問題とGHSにおけるその提示」という項目に名称を変更することに合意した。

以上の結果、今回及び前回の会合の会期中に本議題及びその他の議題で承認された提案に基づき、小委員会は、2023～2024年の次に示す作業計画に合意した。

【作業計画】

付託条項と作業計画 : INF.39で修正されたST/SG/AC.10/ C.4/2022/18及びST/SG/AC.10/C.4/86のパラグラフ51～53。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(1) 調査方法

化学物質のPMTに係る規制について、UBAからの提案文書、欧州CLP規則改正案において、提案されているPMT各項目の判断基準と評価方法（指標等）及び残留性（P）と移動性（M）についてはそれらの評価法が採用に至った経緯に関する情報についてもあわせて整理した。

(2) 調査情報源

2.1で利用した調査情報源及び追加調査情報源を対象として調査を行った。

(3) 調査結果

(3)-1 UBA提案文書 (Neumann M and Schliebner I, 2019; Arp HPH and Hale SE, 2019)

UBA提案文書において提案されているPMT/vPvMの基準は後述の本項c.に示す。

ある物質の排出源から飲料水源まで移動する時間ほど残留する性質がなければハザードが引き起こされることはないと言える。ヨーロッパの大部分では、水ははじめに河川や湖沼のバンク（堤防）を通過して飲料水源に到達するバンクフィルトレーションというプロセスを経る。ドイツやオランダにおけるバンクフィルトレーションの移動時間は通常5日以上である。移動性の高い物質は、土壌への吸着がほとんどなく、川や湖のバンクを水と同じ速度で移動できるので、例えば土壌中半減期が120日間で、土壌や底質を水と同じような速度で移動する物質は、バンクフィルトレーションの移動時間が最短で5日ならバンクフィルトレーションのバリアは簡単に突破することになる。

a. 残留性 (P/vP) の判断基準と評価方法

残留性 (P) の基準と極めて高い残留性 (vP) の基準は、REACH規則付属書XIIIから引用されているものである。よって、PとvPについては既存の規制上の定義が使用され、PBT/vPvB評価のためのPとvPの既存の結論があれば、PMT/vPvM評価に直接使用することができるためPMT/vPvMの評価は容易になる。

PおよびvP評価に用いる半減期は、OECD TG307（土壌）、OECD TG308（底質）、OECD TG309（水）等の標準化されたシミュレーション試験法を用いて定量することができる。ECHAのPBT/vPvBガイドラインでは、土壌や底質が関連する暴露媒体である場合を除き、OECD 309（水試験）が最も関連性が高いと考えられているが、PMT/vPvM評価では、地下の移動性が重要な懸念事項であるため、土壌や底質が関連するばく露媒体と考えられている。ある物質がP基準を満たすかどうかを確認するために半減期を決定することは、困難であるため、実験データは非常に少ない。そこでECHAのガイダンスでは、どの物質が半減期の決定を必要とするかの判断を優先するために、非残留性を抽出する低コストの方法を推奨している。

まず、生分解性試験（OECD TG301; OECD TG310など）を実施し、その結論が明らかに一貫して非残留性であれば、それ以上の試験は必要ない。非残留性または潜在的な残留性の確認には、他のアプローチも用いることができる。例えば、固有の生分解性試験（例えば、OECD TG302B; OECD TG302C）、強化スクリーニング試験、QSARの適用、純粋培養データ、嫌気性分解の証拠、生物分解データ、野外調査およびモニタリングデータなどである。このようなデータは、証拠の重みに基づいてPまたはvPでないという結論を蓄積するために使用することができ、結果が明確でない場合は、シミュレーション研究による実験的半減期データが必要であると結論付けることができる。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(3) 調査結果

(3)-1 UBA提案文書 (Neumann M and Schliebner I, 2019; Arp HPH and Hale SE, 2019) (続き)

b. 移動性 (M/vM) の判断基準と評価方法

REACH付属書II 12.4項では、土壌中の移動度が次のように定義されている。

「物質または混合物の構成要素が、環境に放出された場合、自然の力により地下水または放出現場から離れた場所に移動する可能性のことであり、土壌中の移動性の情報は、入手可能であれば記載すること。」

そして、土壌中の移動性に関する情報は、吸着試験や溶出試験、環境コンパートメントへの既知または予測される分布、または表面張力などの関連する移動性データから決定することができ、例えば、Koc 値は、オクタノール/水分配係数 (Kow) からの予測、溶出および移動性は、モデルによる予測も可能とされている。

REACHでは、移動性を説明するための物質特性として、有機炭素-水係数 (土壌吸着係数 ; Koc) の使用が指摘されている。1980年代から、Kocは残留性と組み合わせて移動性を説明するために使用されており、Kocの使用は科学文献の根拠に基づいている。移動性を説明する評価のパラメータとしてpH 4~9の範囲で最小の log Koc を使用することは、専門家の協議で広く支持されている。また、科学界では、粘土や鉱物の含有量に関わらず、残留性物質から地下水を保護するためにはlog Kocのカットオフがおよそ3.0であることが適切であるとのコンセンサスがあった。

vMの評価基準のカットオフ値 (log Koc < 3.0) は、EU共通実施戦略地下水作業によって調整された地下水監視リストと調和しており、このカットオフ値を使用して地下水関連物質が特定されている。M の評価基準のカットオフ値 (log Koc < 4.0) は、大量に排出される物質や飲料水源に近接する物質のバンクフィルトレーションのバリア突破に対する保護として、科学的に正当化されるものである。

log Koc のデータがない物質については、移動性の指標として、イオン化可能な物質で最も低いpHのpH依存オクタノール-水分配係数 (Dow) または4.5未満のKowを用いることが推奨されている。pH範囲4-9のDow は、解離定数 (pKa) がわかっている場合、例えば一価の酸および塩基の場合、以下の関係式を用いてKowから導出することができる。

$$\text{Dow} = (1/(1+10^{\text{pH}-\text{pKa}}))\text{Kow} \text{ (for monoprotic acids)}$$

$$\text{Dow} = (1 - 1/(1+10^{\text{pH}-\text{pKa}}))\text{Kow} \text{ (for monoprotic bases)}$$

PBT評価において、log Kowが4.5 より大きい物質は、生物濃縮係数 (BCF) の直接測定または代替的にWoEアプローチを使用して生物蓄積性を評価する必要があるとされている。規制の観点からみれば、log Dow またはlog Kow が4.5以上の残留性物質は生物蓄積性 (B) の評価を行い、それ以下の物質は移動性 (M) の評価を行うということになる。ただし、log Dow = 4.5は、BとMの厳密な境界と考えるべきでなく、BとMのいずれを先にスクリーニングするかの優先順位付けのための指標と考えるべきとされている。

なお、Koc値はREACH規則付属書VIIIの9.3.1項に示した分配試験を用いて実験的に決定されるのが理想的であるとされている。ECHAがガイドラインで示しているKoc測定のために推奨されている方法としては、OECD TG302: 本質的生分解性試験における吸着の管理、OECD TG 121; EU C.19: 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用した土壌および下水汚泥の吸着係数の推定、OECD TG 106; EU C.18: バッチ平衡法を使用した吸着-脱着、OECD TG 312: 土壌カラムの浸出におけるシミュレーション試験および直接フィールド測定等が挙げられている。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(3) 調査結果

(3)-1 UBA提案文書 (Neumann M and Schliebner I, 2019; Arp HPH and Hale SE, 2019)

b. 移動性 (M/vM) の判断基準と評価方法 (続き)

実際にM/vMを評価するアプローチは図2-1のように、入手できたデータのうち優先度が高いデータから順に用いて、評価する手法が提案されている。

優先度1データ (pH4~9における最小かつ高品質の $\log K_{oc}$ 値) を用いて、物質がNot M (緑)、M (赤) またはvM (濃い赤) のいずれの基準に該当するかで評価する。

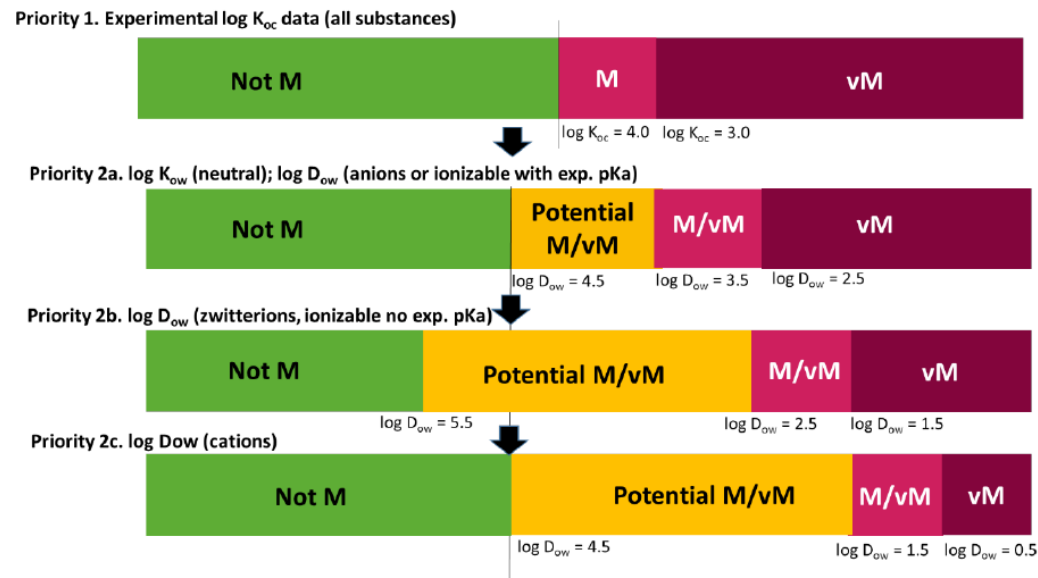
優先度2データ ($\log D_{ow}$ または $\log K_{ow}$ 値) に基づくスクリーニング評価を実施する。

優先度2aデータ (中性物質の $\log K_{ow}$ 又は電離性物質、アニオン性物質で、質の高い pK_a データ (実験値) を持つものの $\log D_{ow}$) に対して図中に示されている優先度2aの基準を適用する。

優先度2bデータ (実験的な pK_a 値を持たない双性イオンおよびイオン化可能な物質の $\log D_{ow}$) に対して図中に示されている優先度2bの基準を適用する。

優先度2cデータ (カチオン物質 $\log D_{ow}$) に対して図中に示されている優先度2cの基準を適用する。

Figure 9: Schematic representation of the approach used here to evaluate M and vM based on the best quality data available.



Source: Original figure

図2-1 M/vMを評価するアプローチの模式図

(出典: Arp HPH and Hale SE, 2019)

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(3) 調査結果

(3)-1 UBA提案文書 (Neumann M and Schliebner I, 2019; Arp HPH and Hale SE, 2019) (続き)

c. UBA提案におけるPMT/vPvM評価基準

UBA提案文書におけるPMT/vPvM評価基準を図2-2に示す。これらの基準はArp HPH and Hale SE (2019) において各Box内の情報に基づき整理した。

Box1

Persistent (残留性) 基準 : 次のいずれかを満たすもの

- ・海水 (9℃) 中半減期 > 60日
- ・淡水/汽水 (12℃) 中半減期 > 40日
- ・海水 (9℃) 域底質中半減期 > 180日
- ・淡水/汽水 (12℃) 域底質中半減期 > 120日
- ・土壌 (12℃) 中半減期 > 120日

very persistent (極めて高い残留性) 基準 : 次のいずれかを満たすもの

- ・海水 (9℃) 中半減期、淡水/汽水 (12℃) 中半減期 > 60日
- ・海水 (9℃) 底質中半減期、淡水/汽水 (12℃) 域底質中半減期 > 180日
- ・土壌 (12℃) 中半減期 > 180日

Box2

Mobility (移動性) 基準 : 次のいずれかを満たすもの

- ・pH 4~9の最小log Koc < 4

very mobility (極めて高い移動性) 基準 : 次のいずれかを満たすもの

- ・pH 4~9の最小log Koc < 3

Box3

M/vMのスクリーニング

- ・イオン化可能な物質 : 最低 pH 依存オクタノール-水分配係数 (Dow)(実験値) の最小値
- ・その他の物質 : オクタノール-水分配係数 (Kow)(実験値/QSAR推定値)
- ・その他の情報 : その適合性と信頼性を合理的に示すことができる場合に限り利用

Box4

Toxicity (毒性) 基準 : 次のいずれかを満たすもの

- 海洋生物又は淡水生物に対する長期無影響濃度 (NOEC) 又はEC10 : 0.01mg/L未満
- CLP規則に基づく発がん性区分1A/1B、生殖細胞変異原性区分1A/1B、生殖毒性区分1A/1B/2の分類基準に適合する物質
- CLP規則に基づく特定標的臓器毒性 (反復ばく露) 区分1/2の分類基準を満たす物質によって特定される慢性毒性を示す物質
- CLPの発がん性区分2、生殖細胞変異原性区分2の分類基準に合致する物質
- CLP規則に基づき、「授乳への影響又は授乳を介した影響」の追加分類の基準を満たす物質
- 導出無毒性量 (DNEL) (経口、長期、一般大衆) : 9µg/kg/日以下
- in silico、in vitro および in vivo 研究の結果、又は (Q)SAR モデルの結果により、ヒト及び/又は野生生物種に内分泌特性の証拠を示す物質
- 適合性と信頼性が合理的に実証できるその他の情報

図2-2 UBA提案におけるPMT/vPvM評価基準

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(3) 調査結果（続き）

(3)-2 CLP規則改正

a. CLP規則改正案におけるPMT/vPvM評価基準案 (Ares, 2022)

CLP規則改正案におけるPMT/vPvM評価基準を図2-3に示す。項目の前の数字は当該文書内の項目番号を表す。

4.4.2.1 PMT物質の特定のための基準

4.4.2.1.1 Persistent（残留性）基準

次のいずれかを満たすもの

- ・海水中半減期 > 60日
- ・淡水/汽水中半減期 > 40日
- ・海水域底質中半減期 > 180日
- ・淡水/汽水域底質中半減期 > 120日
- ・土壌中半減期 > 120日

4.4.2.1.2 Mobility（移動性）基準

- ・log Koc < 3
- ・イオン性物質の場合：pH 4～9の最小log Koc < 3

4.4.2.1.3 Toxicity（毒性）基準（次のいずれかを満たすもの）

- (a) 海洋生物または淡水生物に対する長期無影響濃度（NOEC）又は EC10：0.01 mg/l 未満
- (b) 当該物質が、CLP規則の発がん性分類区分1A又は1B、生殖細胞変異原性分類区分1A又は1B、生殖毒性分類区分1A、1B又は2のいずれかの分類基準を満たす
- (c) 当該物質がCLP規則の特定標的臓器毒性（反復ばく露）分類区分1又は2の分類基準を満たすことにより特定される、慢性毒性の他の証拠がある
- (d) 当該物質がCLP規則のヒトの健康または環境に対する内分泌かく乱物質区分1としての分類の基準を満たす

4.4.2.2 vPvM物質の特定のための基準

4.4.2.2.1 very persistent（極めて高い残留性）基準

次のいずれかを満たすもの

- ・海水中半減期、淡水/汽水中半減期 > 60日
- ・海水底質中半減期、淡水/汽水域底質中半減期 > 180日
- ・土壌中半減期 > 180日

4.4.2.2.2 very mobility（極めて高い移動性）基準

- ・log Koc < 2
- ・イオン性物質の場合：pH 4～9の最小log Koc < 2

図2-3 CLP規則改正案におけるPMT/vPvM評価基準

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(3) 調査結果

(3)-2 CLP規則改正（続き）

b. CLP規則改正案におけるPMT/vPvM評価に用いる情報（Ares, 2022）

CLP規則改正案におけるPMT/vPvM評価に用いる情報を図2-4に示す。項目の前の数字は当該文書内の項目番号を表す。

4.4.2.3.1 P又はvPの評価に用いる情報

- (a) 表層水の分解に関するシミュレーション試験の結果
- (b) 土壌の分解に関するシミュレーション試験の結果
- (c) 底質の分解に関するシミュレーション試験の結果
- (d) 適合性と信頼性が合理的に実証できる場合、野外調査またはモニタリング調査からの情報など、その他の情報

4.4.2.3.2. M又はvMの分類に用いる情報

- (a) 吸着/脱着試験の結果
- (b) 適合性と信頼性が合理的に実証できる場合、浸出研究からの情報などのその他の情報

4.4.2.3.3. Tの分類に用いる情報

- (a) 水生無脊椎動物に対する長期毒性試験結果
- (b) 魚類長期毒性試験の結果
- (c) 水生植物生長阻害試験結果
- (d) 発がん性区分1A/1B（H350/H350i）、生殖細胞変異原性区分1A/1B（H340）生殖毒性区分1A/1B/2（H360/H360F/H360D/H360FD/H360Fd/H360fD/H361/H361f/H361d/H361fd）、特定標的臓器毒性（反復）分類区分1/2（H372/H373）の分類基準を満たす物質
- (e) ヒト健康又は環境に対する内分泌かく乱物質の分類区分1（EUH380/EUH430）の基準を満たす物質（区分1）
- (f) 陸生生物（無脊椎動物及び植物）に対する長期毒性試験結果
- (g) 底生生物に対する長期毒性試験結果
- (h) 鳥類に対する長期又は生殖毒性試験結果

前頁に規定される基準とともに、本頁にリストされる全ての関連する利用可能な情報（易生分解性/本質的生分解性試験結果、Koc等）との比較において
 専門家判断を伴うWoEが適用される。

図2-4 CLP規則改正案におけるPMT/vPvM評価に用いる情報

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(3) 調査結果

(3)-2 CLP規則改正 (続き)

c. CLP規則改正案の検討過程文書 (EUROPEAN COMMISSION, 2021)

前項までに示したとおり、UBA提案ではMの基準が $\log K_{oc} < 4$ 、vMの基準が $\log K_{oc} < 3$ であったところ、CLP規則改正案では、Mの基準が $\log K_{oc} < 3$ 、vMの基準が $\log K_{oc} < 2$ に修正されている。この点については、CLP規則の改正案が検討中の期間である2021年9月に開催されたCARACAL特別会合に欧州委員会が提出した文書に「PMT/vPvM基準の使用」として以下のように記されている。

ECHAは、DTU報告書 (Holmberg et al., 2021) では、残留性、移動性および毒性についてスクリーニングされる物質は、2017年6月までにEUの製造輸入業者によって年間10トン以上のトン数で登録された単一構成成分有機物質2,073種に対して、デンマークのQSARデータベースのQSAR予測を用いた物質の推定を含む情報とUBAが提案したPMT/vPvM基準のマッチングによるスクリーニング評価を行ったところ、データが入手可能であれば、231物質がPMT/vPvMと同定されると推定された。その他、UBAの報告書等においても、データが入手可能であれば、70~400の範囲の物質をPMT/vPvMと同定できると推定されている。ただし、これらの推定は、vM物質の $\log K_{oc}$ のカットオフ基準3およびM物質の $\log K_{oc}$ のカットオフ基準4に基づいている。

しかし、ECHA PBT専門家グループの専門家の大多数は、vM物質の $\log K_{oc}$ のカットオフ基準を2に、M物質の $\log K_{oc}$ のカットオフ基準を3に引き下げることが明確に希望していることを示した。さまざまな法律やガイダンスで提示されている情報を考慮すると、 $\log K_{oc}$ が4の場合、吸着能力が高く、移動する可能性のない物質も含まれることが示される。欧州委員会は、専門家のアドバイスに従い、Mのカットオフ基準を $\log K_{oc} = 3$ に、vMのカットオフ基準を $\log K_{oc} = 2$ に下げることが提案する。ECHAが行った非常に大まかな試算によると、Mのカットオフ基準を $\log K_{oc} = 3$ に、vMのカットオフ基準を $\log K_{oc} = 2$ に下げると、特定物質される数は（M/vMの基準に限り）約25%減少する。欧州委員会は、現在進行中の影響評価において、これらの値の修正を検討する予定である。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.2 PMTの判断基準と評価方法

(3) 調査結果（続き）

(3)-3 REACH規則SVHC

REACH規則第57条によると、SVHCとして付属書XIVに収載される物質は次の通りであり、(f) にPMT/vPvMの性質に関する具体的なSVHCの収載基準は示されていない。

- (a) CLP規則に従った場合に発がん性区分1又は区分2の分類基準に該当する物質
- (b) CLP規則に従った場合に変異原性区分1又は区分2の分類基準に該当する物質
- (c) CLP規則に従った場合に生殖毒性区分1又は区分2の分類基準に該当する物質
- (d) REACH規則付属書XIII に定める基準に従って残留性、生物蓄積性及び毒性を有する物質
- (e) REACH規則付属書XIII に定める基準に従って、極めて高い残留性で極めて高い生物蓄積性を有する物質
- (f) 内分泌かく乱性を有するか、又は残留性、生物蓄積性及び毒性を有するか、又は極めて高い残留性かつ極めて高い生物蓄積性を有するような物質であって、(d)又は(e)の基準を満たさないが、(a)から(e)に列記したその他の物質と同等レベルの懸念を生じさせるような、人又は環境に対する深刻な影響をもたらすおそれがあるとの科学的証拠があり、かつ第59条に定める手続きに従って個別に特定される物質

一方で、EUでは2019年以降2023年1月までに、REACH規則第57条(f) (ヒト健康、環境) を含む理由によりSVHCに指定した物質が5物質ある (表2-2参照)。このうち、2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propionic acid (HFPO-DA), its salts and its acyl halides、Perfluorobutane sulfonic acid (PFBS) and its saltsの指定理由のうち、残留性、移動性に関連する内容の概要を付属資料2-3に整理した。SVHCへの指定は、残留性や移動性の基準への該当性だけでなく、環境経由の野生生物とヒトへのばく露の不可逆性、急速かつ広範な地理的規模の汚染の可能性、ばく露の継続的な増加の可能性、影響の遅延、社会的関心等の複数要因が考慮されており、少なくとも移動性について確固たる基準の記載は見当たらない。

表2-2 REACH規則第57条 (f) (ヒト健康、環境) を含む理由によりSVHCに指定された物質

物質名	EC番号	指定年	指定理由
2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propionic acid (HFPO-DA), its salts and its acyl halides	-	2019	ヒト健康及び環境への重篤な影響 (第57条(f))
Perfluorobutane sulfonic acid (PFBS) and its salts	-	2020	ヒト健康及び環境への重篤な影響 (第57条(f))
1,4-dioxane	204-661-8	2021	発がん性 (第57条a)、ヒト健康及び環境への重篤な影響 (第57条(f))
Melamine	203-615-4	2023	ヒト健康及び環境への重篤な影響 (第57条(f))
Perfluoroheptanoic acid and its salts	-	2023	生殖毒性 (第57条c)、PBT (第57条d)、vPvB (第57条e)、ヒト健康及び環境への重篤な影響 (第57条(f))

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.3 専門家へのインタビュー

化学物質のPMTに関する国内の対策と研究動向を把握するために、国内の飲料水保護のための化学物質の移動性に係る汚染対策（地下水等水源へ移行しやすい物質に対する対策等）に詳しい専門家にインタビュー（ヒアリング）を行った。

(1) 実施方法概要

第1回： 浅見先生

日時：2023年2月10日（金）13：30～15：30

開催方法：オンライン（Teams）

専門家：国立保健医療科学院生活環境研究部 浅見 真理 上席主任研究官

第2回： 亀屋先生 小林先生

日時：2023年2月15日（水）15：30～17：30

開催方法：CERI会議室＋オンライン（Teams）併用

専門家：横浜国立大学大学院環境情報研究院 亀屋 隆志 教授
横浜国立大学大学院環境情報研究院 小林 剛 准教授

■ 配布資料

00_議事次第

01_資料1_化学物質のPMTによるスクリーニング評価に係わる動向調査インタビュー

02_参考資料-1_ドイツ連邦環境庁より提案されているPMT/vPvM物質 (Arp HPH and Hale SE, 2019より引用)

■ 議事

1. 事業概要説明
2. 現在までの調査内容とインタビュー内容の説明
3. インタビュー
4. フリーディスカッション

■ インタビュー質問

1. 日本国内の化学物質管理状況を踏まえてPMT/vPvMに該当する物質の規制の導入検討は必要と考えられるか？その理由は何か？
2. 現在欧州（REACH／CLP規則改定案）において提唱されている移動性（M/vM）に関する基準は化学物質の環境中移動性の評価に妥当なものとするか？
3. PMT/vPvM評価の科学的・技術的課題としてどのようなことが考えられるか？

(2) 結果

インタビューの結果の概要は次頁から示す。また、フリーディスカッションを含むインタビュー全体の内容については開催回ごとに付属資料2-4に整理した。

1. 日本国内の化学物質管理状況を踏まえてPMT/vPvMに該当する物質の規制の導入検討は必要と考えられるか？その理由は何か？

① 飲料水保護にPMT/vPvMに該当する物質の規制の導入は有効と考えるか。その理由は何か。

浅見先生

- 飲料水や水源の保護において、移動性物質の排出が削減され、濃度が低下することについては有効と考えるが、「移動性物質の規制」として入れられるのか、どのような規制をすべきかについては現段階では推測しきれない。
- ジオキサンのように水に類似した性質を持つ上に毒性が指摘されて基準が検討された物質は、水源に入ってしまうとなかなか除去できないため、使用段階で減らすまたは発生源に近いところで処理をすることが重要である。
- 界面活性剤や農薬、有機フッ素化合物等、水に入ると浄水処理で取りにくく、粉末活性炭を入れても除去できない物質が入ると困る。
- POPsのような性質のものは、特に土壌や水中で濁質にくっついていて浄水処理で除去しやすいので管理しやすい一方で、水に溶けやすいものや移動しやすく、処理が難しいものを気にしてもらえるのは有難い。

亀屋先生

- REACHではToxicityが未確定の場合や大きな曝露としてリスクに被ってきやすいかどうかをみるのに、物質の性状に係るPやB、Mの情報を活用しようとしている。日本はこのような考え方ではなく、Toxicityとモニタリング検出によるリスク懸念の有無しかみていない。
- 目的が異なる点で日本ですぐにこれらの考え方を取り入れることは難しいと思う。
- REACHは安全なものだけを使おうとする入口規制であるが、日本の場合そのような規制がないため、水道で問題があったとしても、例えば、その地下水をくみ上げなければよいという考え方になる可能性もあると思う。

小林先生

- 移動しやすい物質に焦点を当てることや、飲料水保護の観点では処理しにくい物質を環境中に排出し続けて良いのかという問いは大事な視点である。
- 導入の可否や対応についての検討は是非するべきと思う。
- 日本はWHOで基準（ガイドライン値）が定まったり、PFASのように具体的な汚染事例等が生じて社会問題化すると規制の方向へ動く要因になり、理解もされやすいと思う。

1. 日本国内の化学物質管理状況を踏まえてPMT/vPvMに該当する物質の規制の導入検討は必要と考えられるか？その理由は何か？

② 欧州での導入の要因は日本にも当てはまると考えるか。その理由は何か。

浅見先生

- 欧州では**水源の管理**に重きを置いている一方、日本のバックグラウンドは異なる部分もあると思う。
- 日本の場合には、多くの場合が**表流水の影響を受けている**。一方、不透水層より下の**深井戸を水源とするのは限られた割合**である。

亀屋先生

- 日本では化学物質管理の目的や体系の違いから対象範囲がまだ欧州に追いついていないため、**今すぐには当てはまらない**と思われる。

小林先生

- 日本でも**地下水を使っている自治体があり、PFASや1,4-ジオキサン等の物質のような地下水汚染が生じやすい物質については考えるべき**である。
- 欧州の考え方そのままでは、土壌の種類や地下水の状況、地中温度、地下水の滞留時間等が日本とは異なるため、**日本ではどうなるかをシミュレーションなどで検証**することは大事であると思う。

③ もし同様の規制を日本に導入するとしたらどの既存の法律の枠組みを修正することで対応できると考えるか。

浅見先生

- すぐにはわからず、規制するシステムについては、特段の具体性が示せるわけではないが、**最初の指定のみで考えるよりも、使いながら問題が分かった場合には順次利用を減らし、長期的な目標を設定して体制を整備する**という考え方が良いのではないかと。

亀屋先生

- **水道は水道法で対応する**しかない。
- 水道法はWHOの基準をもとに運用されてきているため、もし**WHOがREACHのような考え方でPBTやPMTに該当する物質をリストアップして入れてくれば日本の水道法にも入ってくる**と思う。毒性Tの情報がない**vPvBやvPvMについては、どのような枠組みで水道に入れ込むことができるのか/できないのかまだわからない**。

小林先生

- **水道が最初に動く**と思う。水道が決まれば地下水、環境水、河川水が動き、その後土壌が動くことになると思う。
- 国内の専門家も、**地下水の規制と土壌の規制は整合しない**部分があるため、そこをどうにかしていくことが課題であると認識している。
- 地下水環境をどう保全するかという意味で、**土壌と地下水を一体的にシミュレーションする考え方や法律の枠組みを変える動きがこれから出てくる**と思う。その際に土壌中の地下浸透し易さや地下水での移動し易さとして、Mもポイントになる気がしている。

2.3 専門家へのインタビュー

2. 現在欧州（REACH／CLP規則改定案）において提唱されている移動性（M/vM）に関する基準は化学物質の環境中移動性の評価に妥当なものと考えるか？

① 欧州基準は環境水中における化学物質の移動性の評価に妥当なものと考えるか。

浅見先生

- 河川水に親水性の高いものが入ると、そのまま浄水場の原水に入ってしまう、除去できない、または除去しにくい、**表流水で特に問題となってくる**と思う。
- 欧州基準では、 $\log K_{oc} < 3$ について、移動性が高いと考えられるようである。具体的なデータを確認したわけではないが、**水道水で主に検出されるのは、それ以下の物質ではないか。**

亀屋先生

- 欧州の基準の使い方について、SVHCを最終的に評価するためにこの基準を使うのか、Tier1のように安全なものを評価スキームから外す初期評価のために使うのかで**使い方も異なり**、基準の線引きをどうするかも変わってくると思う。

小林先生

- 日本の土壌環境の特性が異なるため、少し見直した方がよい**と思う。**無機やイオン性の物質に対して、 K_{oc} のみで考慮するのは無理**がある。**粘土への吸着については別の考え方が必要**と思う。
- 公的な評価書などの信頼性が高い情報源の値だけをみても K_{oc} の値は同じ物質でも1桁異なる。
- 活性炭処理をしていない浄水場ではM基準に該当する物質の、**浄水処理工程における挙動に関する情報の蓄積は重要**である。

② 欧州基準は飲料水保護の観点から管理すべき物質を適切に抽出できるものと考えるか。

浅見先生

- 移動性の観点として **$\log K_{oc} < 3$ を目安とすることに現状で異議はない**が、 $\log K_{oc} < 3$ を基準にすると水道水から検出される物質は全て該当する可能性があるのではないかと。水道側としては移動性の観点で規制してもらえれば全て該当しても問題はない。

亀屋先生

- いまの**日本の枠組みではvPvMは管理できない**状況にあると思う。そのような性状に基づいて物質を管理する法律を作れば、具体的にどの物質を管理すべきなのかどうかの判断ができるが、今の状況であれば判断ができない。

小林先生

- これまでも**環境シミュレーションではMの概念を含めて行っており**、シミュレーションで出てきた環境中濃度と毒性から得られたPNECと比較して判断しているため、今までもMをみている気がしている。
- Mの概念は、例えば化審法のリスク評価においてばく露の観点から移動性を考慮されており、**リスク評価まで実施している物質であれば実は考慮している**と言えると思う。

3. PMT/vPvM評価の化学的・技術的課題としてどのようなことが考えられるか？

- ① 挙げられている課題は妥当と考えられるか。
- ② 他に考え得る課題は何か。

浅見先生

- P/vPの基準について、日本の水道において海水中の半減期を考慮することにも疑問はあり、同様に土壌中の半減期も土壌を通る水道水はない。さらに、40日あるいは180日かかって分解するというスピードは水道としては遅すぎる。
- Toxicityでは、現在エンドポイントとして話題となっている性質（コレステロール上昇やワクチンの抗体化等）は入っていない。そもそも毒性基準がこれで良いのか、現在問題となりそうな物質を網羅出来ているのかと言われると分からない。
- 分析方法は親水性になると難しくなるため、濃縮が難しくなったり、GC-MSでの感度が落ちたり、LC-MSでの感度が安定しない等があると思う。
- モニタリングデータはあまりない部分が多い。
- 水質浄化のインフラ対応ができていないものに関してはどのように対応するのかは水道側としても重要な部分である。欧州で挙げられたギャップ項目は日本でも全て当てはまると思う。

亀屋先生

- EUのアンケート調査は、いろんな分野の人が入って回答されていることがわかり、非常によくできていると思う。それぞれの分野からしてみれば全て妥当であり、どれも検討していかねばならない課題である。

小林先生

- リスクベースでのアプローチを採用してもよいと思う。
- 「非常に難分解性」の化学物質が化審法で事前に止めることができるのか（PFASのような極めて長期間環境中に残留する物質が新規物質で出てきた場合には事前に高懸念であることを見つけ出せるのか）を懸念している。環境中で極めて難分解の物質の基準を作らないといけないのではないかと思うため、課題として残してほしいと思う。
- 残留性と移動性については、多少不確実性があってもQSAR等活用できるものが増えていると思うが、毒性情報がネックになると思う。リスクベースで考えるのであれば、どの毒性値を信用すればよいか、社会として適切に管理するために早く明らかにして情報発信するような仕組みが必要であると思う。

2. 化学物質のPMTに関する国内外規制関連動向調査と整理

2.4 まとめ

■ 欧州（REACH規則、CLP規則）におけるPMTの考え方の導入の経緯等

欧州では地下水が飲料水の重要な水源の一つであり、PMTの考え方を導入して地下水汚染を防止する規制を行い、飲料水の水源を確保することが目的であった。

■ カナダにおける移動性、PMTの要素の考慮

ERC2は、PBTの分類基準を満たさなかった物質を再精査する目的で開発され、ERC2における移動性は、地下水輸送は含まれておらず、地表水及び空気を媒介した輸送に焦点が当てられている。ERC2においては、“Planetary boundary”（「人々が地球で安全に活動できる範囲」）に影響を与える可能性のある化学物質が懸念されており、具体的には次世代にも発現する可能性のある影響を引き起こす残留性・移動性物質（およびその分解生成物）による脅威が挙げられている。

■ PMTの概念のGHSへの導入状況

GHS小委員会における2023～2024年の作業計画に、「潜在的な危険有害性の問題とGHSにおけるその提示」を含むことが合意された。

■ PMTの基準

欧州ではUBA提案に基づいて、CLP改正規則案においてPMT/vPvM分類の基準が提案されており、Mの基準は $\log K_{oc} < 3$ 、vMの基準は $\log K_{oc} < 2$ とされている。

■ 専門家インタビュー

PMT/vPvMの基準が国際的な枠組みで提示された場合には日本にも導入される可能性があることが予想される旨、コメントがあった。

3. 化学物質の移動性（PMT 等）の観点により懸念のある物質についての調査と整理

化学物質のPMTの各項目（残留性、移動性、毒性）の観点により懸念のある物質について現状の日本国内での規制状況を調査した。

(1) 実施内容

2.1項の調査において、欧州（REACH 規則、CLP 規則）への導入検討段階での評価の結果、PMT各項目（残留性、移動性、毒性）の判断基準と評価方法（指標等）から懸念があるとされた物質について、国内での規制状況を整理した。

(2) 調査対象物質

NITE担当者と相談し、調査対象物質は以下とした。

Arp HPH and Hale SE (2019) REACH: Improvement of guidance and methods for the identification and assessment of PMT/vPvM substances, UBA TEXTE 126/2019

Table A1 : Cat. 1. Priority PMT/vPvM substances for follow up

に記載された124物質

(3) 国内法規制の候補

NITE担当者と相談し、表3-1に示す国内法を調査対象とした。

表3-1 調査対象の国内法規制

国内法	規制対象項目
化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）	第一種特定化学物質 第二種特定化学物質 監視化学物質 優先評価化学物質
特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（化管法）	指定化学物質（第一種、第二種）
環境基本法	水質環境基準（健康項目）
水質汚濁防止法	有害物質（排水基準）
農薬取締法	登録農薬
下水道法	排水水質基準
海洋汚染防止法	有害液体物質（X類、Y類、Z類） 海洋汚染物質
水道法	有害物質（水質基準）
土壤汚染対策法	特定有害物質

3. 化学物質の移動性（PMT 等）の観点により懸念のある物質についての調査と整理

(4) 調査結果

調査対象124物質について調査対象の国内法への該当状況を付属資料3-1に示す。また各法令の規制対象項目に該当している物質数を表3-2に示す。なお、表3-2の該当物質数はのべ数であり、1つの物質が複数の法令や対象項目に該当している場合がある。

124物質のうち、66物質はいずれの法令にも該当していなかった。

表3-2 調査対象124物質の国内法規制該当物質数

国内法	規制対象項目	該当物質数※
化審法	第一種特定化学物質	0
	第二種特定化学物質	1
	監視化学物質	0
	優先評価化学物質	7
化管法	第一種指定化学物質	31
	特定第一種指定化学物質	1
	第二種指定化学物質	6
環境基本法	水質環境基準（健康項目）	4
水質汚濁防止法	有害物質（排水基準）	4
農薬取締法	登録農薬	0
下水道法	排水水質基準	13
海洋汚染防止法	有害液体物質（X類、Y類、Z類）	X類：8、Y類：19、Z類：6
	環境有害物質	17
水道法	有害物質（水質基準）	26
土壤汚染対策法	特定有害物質	4

人健康のみ：5物質
生態のみ：1物質
人健康/生態：1物質

※該当物質数はのべ数である。

3. 化学物質の移動性（PMT 等）の観点により懸念のある物質についての調査と整理

(4) 調査結果（続き）

調査対象124物質とEU REACH規則におけるSVHCの重複3物質の規制状況の内訳を表3-3（次頁）に示す。

メラミンは日本では化管法の第一種指定化学物質として管理されている。REACH規則におけるSVHC選定根拠の理由として、メラミンの残留性と移動性の組み合わせにより、修復と水の浄化が困難になり、環境中の濃度が増加すると、ヒト健康と環境に重大な影響（ヒト：尿細管毒性、発がん性、生殖毒性、環境：魚類や水生無脊椎動物への亜致死的影響）が生じる可能性があるという科学的証拠があることが挙げられている。これにより、REACH規則57条(f)のヒト健康、環境影響の2項目のみにより選定されている（ECHA, 2022）。なお、メラミンの化管法対象物質の指定根拠に発がん性クラス2が挙げられている（NITE, 2022a）。

1,4-ジオキサンは、化管法の第一種指定化学物質の他、化審法の優先評価化学物質、水道法の水質基準等としても管理されている物質である。化管法対象物質の指定根拠に発がん性クラス2他が挙げられている（NITE, 2022b）。SVHCでの選定理由として、残留性が非常に高く、水中での移動性が高く、長距離にわたって水相で輸送される可能性があり、修復と水の浄化が困難であることが挙げられている。ヒト健康へは発がん性、環境に対しては未知の影響の懸念が指摘されている（ECHA, 2021）。

また、PFBSは表3-1で調査対象とした国内法規制には該当していない。SVHCでの選定理由として、残留性が非常に高く、水と土壌での移動性が高く、長距離輸送の可能性が高く、修復と水の浄化が困難であり、ヒトへの生物蓄積も中程度であることが挙げられている。ヒト健康へはげっ歯類で見られる甲状腺ホルモン障害と生殖毒性、ラットでの肝臓、腎臓および血液系への影響、環境に対しては、海洋メダカでのホルモン障害と生殖への影響等が指摘されている（ECHA, 2019b）。

出典：

ECHA (2022) MEMBER STATE COMMITTEE SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION OF MELAMINE. AS A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN BECAUSE OF ITS EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN HAVING PROBABLE SERIOUS EFFECTS TO HUMAN HEALTH (ARTICLE 57(F) - HUMAN HEALTH), EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN HAVING PROBABLE SERIOUS EFFECTS TO THE ENVIRONMENT (ARTICLE 57(F) - ENVIRONMENT) PROPERTIES.

(<https://echa.europa.eu/documents/10162/a94feb1d-4719-61ce-f815-0ee82ba17762>)

ECHA (2021) MEMBER STATE COMMITTEE SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION OF 1,4-DIOXANE AS A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN BECAUSE OF ITS HAZARDOUS PROPERTIES WHICH CAUSE PROBABLE SERIOUS EFFECTS TO HUMAN HEALTH AND THE ENVIRONMENT WHICH GIVE RISE TO AN EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN TO THOSE OF CMR AND PBT/VPVB SUBSTANCES (ARTICLE 57F) .

(<https://echa.europa.eu/documents/10162/ce76bdd9-006a-19fc-05eb-4bb60daa0256>)

NITE (2022a) PRTR・SDS 対象物質ハザードデータ (https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/RJ_02_002/Hazard_data_sheet_682.pdf)

NITE (2022b) PRTR・SDS 対象物質ハザードデータ (https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/RJ_02_002/Hazard_data_sheet_150.pdf)

3. 化学物質の移動性（PMT 等）の観点により懸念のある物質についての調査と整理

(4) 調査結果（続き）

表3-3 SVHCに指定されている物質の国内法規制の状況

CAS RN	化学物質名	化審法	化管法	水質汚濁防止法	農薬取締法	下水道法	海洋汚染防止法	水道法	土壌汚染対策法	環境基本法	SVHC	化管法対象物質指定根拠
108-78-1	Melamine	—	第一種指定化学物質	—	—	—	—	—	—	—	Equivalent level of concern having probable serious effects to human health (Article 57(f) - human health) Equivalent level of concern having probable serious effects to the environment (Article 57(f) - environment)	発がん性クラス2 IARC 2B
123-91-1	1,4-dioxane	優先評価化学物質	第一種指定化学物質	有害物質（排水基準）	—	排水基準	有害液体物質・Y類物質（1,4-ジオキサン）、Z類物質（酸素含有脂肪族炭化水素）	有害物質（水質基準）	—	水質環境基準（健康項目）	Carcinogenic (Article 57a) Equivalent level of concern having probable serious effects to human health (Article 57(f) - human health) Equivalent level of concern having probable serious effects to the environment (Article 57(f) - environment)	発がん性クラス2（IARC 2B他） 変異原性クラス1 経口慢性毒性クラス1（WHO水質基準値） 作業環境クラス3（日本産業衛生学会クラス3） 環境検出YY
29420-49-3	PFBS - Potassium 1,1,2,2,3,3,4,4,4-tetrafluorobutane-1-sulphonate	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Equivalent level of concern having probable serious effects to human health (Article 57(f) - human health) Equivalent level of concern having probable serious effects to the environment (Article 57(f) - environment)	指定なし

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

欧州、米国及びカナダにおける in silico 手法による有害性評価手法の規制として、欧州 REACH 規則、米国有害化学物質法 (TSCA)、カナダ環境保護法 (CEPA) における既存化学物質のリスク評価の加速化に向けた取り組みの動向を調査した。さらに、欧州と米国における医薬品、化粧品、食品分野 における代替法導入の動向の概要を整理した。

【調査内容】

欧州、米国及びカナダにおける in silico 手法による有害性評価手法の規制として、以下について令和2年以降の動向を整理

- 欧州REACH規則（持続可能なEU の化学品戦略等に関する最新の動向）
- 米国TSCA（EPA New Approach Methods Work Plan: Reducing Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing）
- カナダCEPA（既存化学物質（優先物資リスト） の評価促進）

欧州と米国における医薬品、化粧品、食品分野での代替法導入の動向として、以下を整理

- 欧州化粧品指令（EU Cosmetics Directive）による評価ガイダンス
- EMA のITFによる評価ガイダンス
- EFSAによる評価のガイダンス
- 米国FDAにおける代替法導入の動向（FDA'S Predictive Toxicology Roadmap）
- 米国FDA SEND形式による非臨床データの申請
- EU ToxRiskの最終報告

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

【調査情報源】

以下の情報源を調査した。

- 欧州REACH規則（持続可能なEU の化学品戦略等に関する最新の動向等）
 - 欧州委員会 化学物質戦略
https://environment.ec.europa.eu/strategy/chemicals-strategy_en
 - 欧州委員会 REACH better regulation
https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12959-Chemicals-legislation-revision-of-REACH-Regulation-to-help-achieve-a-toxic-free-environment_en
- 米国TSCA（EPA New Approach Methods Work Plan: Reducing Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing等）
 - EPA New Approach Methods Work Plan: Reducing Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing
<https://www.epa.gov/chemical-research/epa-new-approach-methods-work-plan-reducing-use-vertebrate-animals-chemical>
- カナダCEPA（既存化学物質（優先物資リスト）の評価促進）
 - Environment and Climate Change Canada (2022) Science approach document -Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ERC2)
<https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/science-approach-document-ecological-risk-classification-organic-substances-erc2.html>
 - Health Canada (2021) Science approach document - Bioactivity exposure ratio:Application in priority setting and risk assessment（カナダ保健省レポート）
<https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/science-approach-document-bioactivity-exposure-ratio-application-priority-setting-risk-assessment.html>

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

【調査情報源】(続き)

- 欧州化粧品指令 (EU Cosmetics Directive)
 - 消費者安全科学委員会 (SCCS) 化粧品成分の試験と安全性評価のためのガイダンスの SCCS note
https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-notes-guidance-testing-cosmetic-ingredients-and-their-safety-evaluation-11th-revision_en
- 欧州医薬品庁のイノベーションタスクフォース (EMA ITF)
 - <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines>
- 欧州食品安全機関 (EFSA)
 - 食事リスク評価のための残留農薬の定義に関するガイダンス
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4549>
 - 食品安全評価におけるTTCアプローチ利用に関するガイダンス
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5708>
- 米国連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)
 - FDA'S Predictive Toxicology Roadmap
<https://www.fda.gov/media/109634/download>
 - Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND)
<https://www.fda.gov/industry/study-data-standards-resources/study-data-submission-cder-and-cber>
- EU ToxRisk最終報告
 - <https://www.eu-toxrisk.eu/>

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.1 欧州REACH規則

【欧州REACH規則（持続可能な化学品戦略等に関連した最新の動向）】

欧州では、2019年に公表された新たな成長戦略であるグリーン・ディールにおいて、持続可能な循環型経済に向けたロードマップを掲げており、この一環として2020年10月、毒性フリーの環境に向けた持続可能な化学品戦略（Chemicals Strategy for Sustainability; CSS）を公表した。CSSの冒頭では、有害化学物質へのばく露は人の健康のみならず、気候変動、生態系の劣化、生物多様性の損失など、惑星の危機（planetary crisis）*を引き起こすとし、新しい化学物質や材料は、生産から廃棄に至るまで、本質的に安全で持続可能でなければならないとしている。

持続可能な化学品戦略の主な内容とREACH規則との関連について表4.1-1に示す。REACH規則に関連する事項としては、制限におけるグルーピングアプローチや一般化リスクアプローチ（GRA）の適用、エッセンシャルユースの検討、エンドクリン評価、複合影響評価、PMT/vPvM、PFAS規制などが挙げられ、CSSを踏まえ、REACH規則の改正が検討されている。2022年に行われたパブリックコンサルテーション資料で示された改正プランを黄色枠内に示す。

* Planetary boundaryに関する論文 (Rockström, J. et al. (2009) Planetary Boundaries: Exploring the Safe Operating Space for Humanity. Ecology and Society. 14(2): 32) を引用

表4-1 EU持続可能な化学品戦略とREACH規則との関連

セクション	項目	主な内容	REACH規則との関連
2.1	安全で持続可能な化学品の開発	安全で持続可能な化学物質のデザイン、無毒な化学物質の循環、環境負荷の低い製造プロセスへの転換、サプライチェーンの強化等	
2.2	差し迫った環境と健康の問題に対処するための法的フレームワークの強化	最も有害な物質からの消費者、脆弱な集団や最も有害な化学物質を取り扱う作業員の保護（消費者製品に含まれる有害物質に対する一般化リスクアプローチ（GRA）の拡張、グルーピングによる制限適用、エッセンシャルユースの定義、エンドクリン評価のためのスクリーニングや試験）、複合影響評価、化学物質による汚染ゼロへの取り組み（PMT/vPvM等のハザードクラスの新設、PFAS規制）	制限（グルーピング、GRA） エッセンシャルユース 混合物評価係数（MAF） PMT/vPvM、PFAS
2.3	法的フレームワークの簡素化と統合	1物質1評価、REACH規則の認可と制限のリフォーム、ナノマテリアルの定義の見直しなど	REACH改正提案
2.4	化学物質に関する包括的な知識ベース	懸念ポリマーのREACH登録、神経系、免疫系への影響など重大な有害性を有する物質の特定、1-10トンの登録要件の強化など	REACH改正提案
2.5	化学物質のグローバルな管理の模範	国際標準化、GHSハザード基準の追加など	

＜持続可能な化学品戦略を踏まえたREACH規則改正の動き＞

- 登録要件の改訂：懸念される危険有害性に関する情報の追加、安全使用の文書化、特定のポリマーの登録、環境フットプリントに関する情報など
- 混合物評価係数（MAF）の導入：複数の化学物質へのばく露によるリスクへの対処のためのオプション
- サプライチェーンにおけるコミュニケーションの簡素化：SDSを改善するためのオプション（調和した電子形式など）
- ドシエ及び物質評価に関する規定の改訂：登録文書が遵守され、懸念事項を結論付けるのに十分な情報が利用できることを保証するためのオプション。
- 認可プロセスの改訂：REACHの認可と制限の制度を一つに統合、他の法令とのインターフェースの改善（1物質1評価）など
- 制限のプロセスの改訂：内分泌かく乱物質、PBT/vPvB物質、免疫毒性物質、神経毒性物質、呼吸器感作性物質及び特定標的臓器に影響を与える物質の制限についてジェネリックリスクアプローチを拡大、エッセンシャルユースの概念の運用など
- 管理および執行に関する規定の改訂：より厳しい国境管理を含む、国の管理と執行に関する最低要件の確立、加盟国の執行を監査する欧州監査機関の設立など

出典：欧州委員会 REACH better regulation
https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12959-Chemicals-legislation-revision-of-REACH-Regulation-to-help-achieve-a-toxic-free-environment_en

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.1 欧州REACH規則

【Integrated Regulatory Strategy (IRS)* における規制ニーズ評価のためのin silico評価手法の利用】

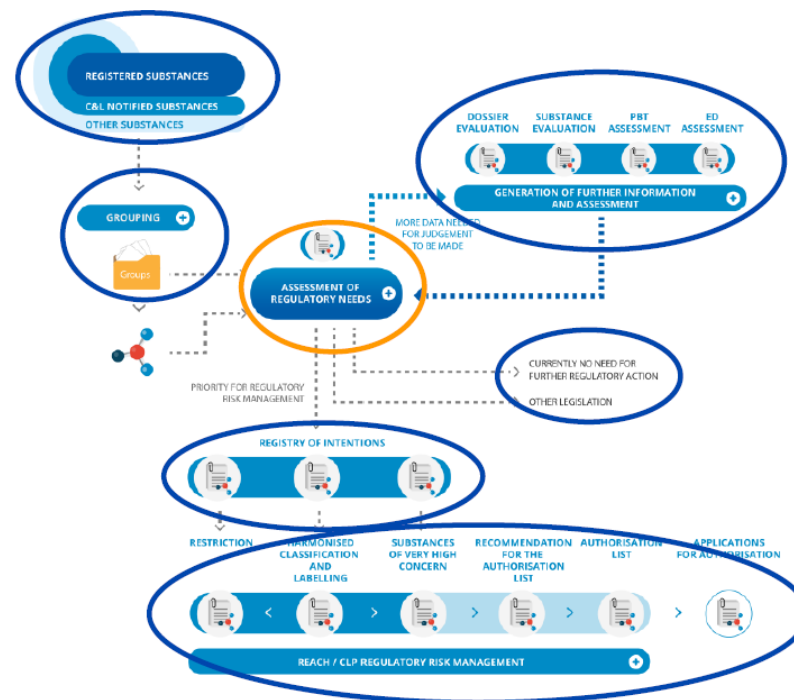
CSSを踏まえ、欧州化学品庁 (ECHA) ではデータ生成、懸念物質群の特定、規制措置を加速することを目的とした統合規制戦略 (Integrated Regulatory Strategy; IRS) を策定している。2019年以降、グループアプローチによる規制ニーズ評価 (Assessment of regulatory needs : ARN) を進めている。2027年までにすべての登録物質についてリスク管理または新たなデータ生成の優先順位付けを行うことを目標としており、3,000物質を超える物質を含む約120グループが評価対象となっている。2021年12月には、以下の青枠に示す19グループ454物質を対象とした最初の評価結果がPACT (Public Activities Coordination Tool) より公表された。

規制ニーズ評価のためのグルーピング方法の手順は、① 初期グルーピング (登録文書及び分類・表示届出の物質同定情報に基づく構造類似性、登録文書及び外部情報源の情報でのread-across、カテゴリーを参照)、② シード物質の選定とECHAのITツールを活用した構造類似物質の選定 とされており、REACH登録のためのグルーピング方法とは異なり、検証されたread-acrossやカテゴリー情報ではなく、当局の作業の効率を高め、潜在的な懸念のある物質をグルーピングするための出発点として利用される点に注意が必要である。

＜ARNによる評価結果が公表された19グループ＞

- ・芳香族エーテル類 (22物質)
- ・アルデヒドによる環状アセタール類 (13物質)
- ・ピラゾール類 (9物質)
- ・ジベンゾイルペルオキシド誘導体 (8物質)
- ・4-TBP含有物質類 (26物質)
- ・ジアゾアミノヒドロキシナフタレンジスルホン酸染料 (19物質)
- ・環状エーテル類 (35物質)
- ・サリチル酸エステル類 (27物質)
- ・脂肪酸第一級アミド類 (33物質)
- ・サリチル酸とその塩及びアルキル化誘導体 (19物質)
- ・イソフタル酸、テレフタル酸、トリメリット酸類 (19物質)
- ・ジヒドロプリンジオン誘導体 (15物質)
- ・分岐/環状ジ脂肪酸エーテル (α-、β-不飽和エーテルを除く) (24物質)
- ・マンガン化合物 (29物質)
- ・バナジウム化合物 (32物質)
- ・硝酸アルキル類 (5物質)
- ・オルトフタル酸類 (89物質)
- ・1,2-エタンジオール及びその炭酸塩類 (13物質)
- ・直鎖脂肪酸ケトン類 (17物質)

Integrated Regulatory Strategy



4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.1 欧州REACH規則

【REACH登録における in silico評価手法の利用状況】

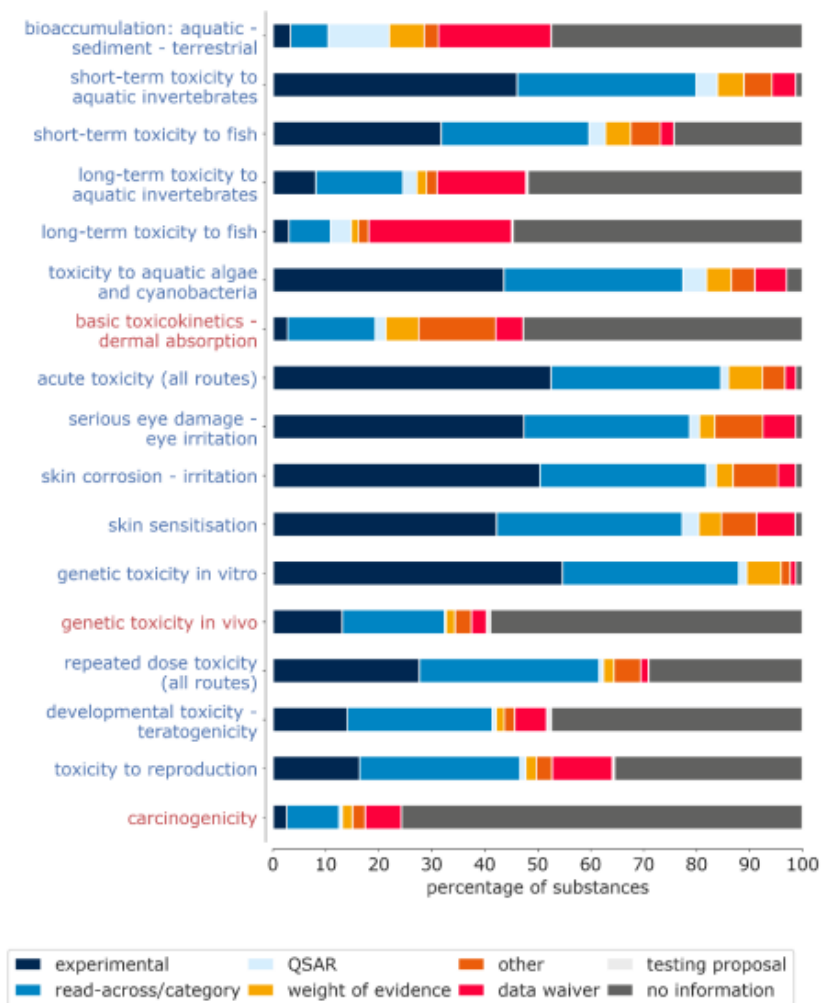
ECHAは、REACH規則第117条第3項に基づき、3年毎に動物以外の試験方法及び試験戦略の実施及び使用の状況に関する報告書を欧州委員会に提出することが義務付けられており、2020年6月に4回目の報告書として“動物以外の試験方法及び試験戦略の実施及び利用状況に関する第4次報告書”が公表されている。REACH規則では2018年に1-100トンの登録帯を含む全既存化学物質の登録期限が完了しており、当該報告書では、Annex VII～Xの情報要件に該当する98,017ドシエを対象とした解析結果が報告されている。

REACH登録者が登録のための情報要件を満たすために、試験及び試験以外の手法（QSAR、read-across/category、weight of evidence、データ省略、試験提案等）を各縁遠いんについてどの程度利用したかを解析した結果を右図に示す。

＜動物以外の試験方法及び試験戦略の実施及び利用状況に関する第4次非報告書＞

- 全体として、試験以外の手法としてread-acrossが最もよく用いられ、次いでデータの省略、weight of evidence、QSARが続く。
- REACHでは、皮膚腐食性/刺激性、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性および感作性について*in vitro*試験を推奨しており、これらのエンドポイントで*in vitro*試験が増加
- 反復投与毒性について、最も頻繁に使用される選択肢はread-acrossであり（48%を超える物質についてread-acrossを利用）、次いで試験実施（約30%）。
- 反復投与毒性および反復投与毒性に関して新たな試験が必要な場合、生殖スクリーニングは、生殖/発生毒性スクリーニング試験（OECD 422）と組み合わせた反復投与毒性試験を用いて実施されることが増えている。
- 出生前発生毒性試験および(亜)慢性反復投与試験の入手可能性が増加。これは、過去3年間のコンプライアンス・チェックおよび試験提案に関連する意思決定において説明される可能性が高い（これらの試験実施が必要と判断されたことによる試験データの増加を意味すると考えられる）。
- 反復投与毒性、生殖発生毒性のread-acrossについて、ECHAは登録者による評価は法的要件を満たしていないとしており、これらのエンドポイントについてはスクリーニング試験の実施が要求される可能性が高いと推察される。

Figure 4: Frequency of the different options to fulfil the information requirements in 2019 (aggregated at IUCLID section level).



情報要件を満たすための種々のオプションの頻度（IUCLIDセクションレベル別集計）

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.2 米国TSCA

【TSCAにおける代替試験法導促進に向けた動き】

EPA New Approach Methods Work Plan: Reducing Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing

米国TSCAでは、新規化学物質の上市前届出制度 (PMN) において、規制当局である米国EPAによりQSAR/read-acrossを活用した審査が実施されてきた。PMNでは、申請者への具体的な試験要求は行われず、米国EPAが開発したカテゴリー及び構造活性相関 (SAR) を用いたスクリーニング手法により試験実施が必要なデータの特定を行っている。

2018年6月、米国EPAは、TSCAにおける脊椎動物試験を削減・改良・代替するための試験法と戦略の開発と実施を促進する戦略プラン“Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program”を公表しており、従来のin silico評価手法に加えNew Approach Methodology (NAM) の導入を進めている。2019年9月には動物試験を削減する努力を優先する指令において、動物実験の削減を推進し、動物試験の要求及び資金を2025年までに30%削減、2035年までに全廃することとしている。

2020年6月には、NAM導入に向けたワークプラン“New Approach Methods Work Plan: Reducing Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing”が公表され、この中で次スライドに示す5つの目標を達成するためのワークプランが示された。

さらに、2021年11月にはワークプランの更新版が公表され、ワークプランの成果と進捗、2024年までの短期的・長期的な戦略が示された。この中では、NAMの規制上の意思決定への適用性を評価するためのケーススタディ候補が挙げられている。

New Approach Methods Work Planの目標と進捗状況を表4-2、NAMの規制上の意思決定への適用性を評価するためのケーススタディ候補を表4-3に示す。



New Approach Methods Work Plan

https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-06/documents/epa_nam_work_plan.pdf



New Approach Methods Work Plan 2021年更新版

https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-11/nams-work-plan_11_15_21_508-tagged.pdf

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.2 米国TSCA

【米国EPA New Approach Methods Work Plan】

表 4-2 New Approach Methods Work Planの目標と進捗状況

目的	実施事項	スケジュール (2020)	成果・進捗 (2021)
NAMsに対応するための規制の柔軟性評価	既存の法令とプログラム規制、方針および指針の徹底的な見直し	2021年	2022年
進捗を評価するためのベースラインと指標の開発	OPPTにおいて以前開発された動物使用に関する基準と指標を基に再構築	2021年Q4から毎年進捗報告	2022年Q4開始
NAMの科学的信頼性の確立、規制判断への適用の実証	哺乳毒性試験の不確実性と既存情報の有用性を検討した米国科学アカデミーの報告書の確認	2022年Q4	2023年
	NAMの品質、信頼性、関連性を評価するための科学的信頼性の枠組みの検討	2022年Q4	2024年Q4
	EPAおよび関係者が使用でき、EPAの判断に使用される特定のNAMの範囲を把握することができる報告書テンプレートの作成	2022年Q4	2024年Q4
	リスク評価への適用を評価し、人の健康と環境の保護を実証するためのケーススタディの実施	2022年から2年に1件程度	実施中
科学的課題に取り組み、重要な情報ギャップを埋めるためのNAMの開発	研究科学者と規制当局のチームが参加する EPA 研究計画	4年ごと	2023年Q1
	STAR プログラムなどの機構を通じて NAM の策定を奨励し、代替法の科学的信頼性の確立に重点を置く組織との連携を促進する。	実施中	実施中
ステークホルダーの参画とコミュニケーション	作業計画の公表時に、EPA ウェブサイトにNAM の取り組みと進捗状況についての情報を掲載する。	2022年Q3	完了
	作業計画の成果物に関する公開ウェビナー(必要に応じてピアレビュー)	成果物のタイミングに応じて	実施中
	EPA が主催するイベントや、既にコースを提供している組織との提携を通じた研修、科学的交流の機会、および進捗状況の更新	実施中	2023年Q4及び実施中

出典：

EPA New Approach Methods Work Plan (June 2020)

https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-06/documents/epa_nam_work_plan.pdf

EPA New Approach Methods Work Plan (December 2021)

https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-11/nams-work-plan_11_15_21_508-tagged.pdf

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.2 米国TSCA

【米国EPA New Approach Methods Work Plan】

表4-3 NAMの規制上の意思決定への適用性を評価するためのケーススタディ候補

タイトル	内容
NAMsを用いた吸入リスク評価の改良	ヒト呼吸器組織3D in vitro試験システムを用いた局所毒性に関する吸入リスク評価を改良し、Point of Departure (POD) を導出する
Read-acrossにおけるin vitro生物活性の適用	In vitro試験及びin vitro TKデータを用いて有機フッ素化合物 (PFAS)のread-acrossカテゴリーを改良/サポートする
スクリーニングレベルのリスク決定におけるin vitro生物活性の適用	In vitro試験からの生物活性及びin vitro TKデータの利用によるバイオソリッド中の汚染化学物質の優先度付け
慢性毒性及び発がん性試験へのNAMsの適用	NAMsの統合による慢性毒性及び非遺伝毒性発がん作用機序の特定と、規制上の決定のための定量的PODの特定
発達神経毒性 (DNT) ポテンシャル評価のためのNAMバッテリーの利用	化学物質のDNTポテンシャルのWeight of Evidence (WoE) 評価の目的での神経系の発達において重要な過程を評価するin vitro試験バッテリーの取り組み
In vitro及びin silico TKアプローチの評価	In vitro及びin silico TK及びコンピュータモデルの不確実性と予測性の評価

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.3 カナダCEPA

【CEPAにおける既存化学物質のリスク評価】

カナダ環境保護法 (CEPA; Environmental Canada and Health Canada 2014) では、全ての既存化学物質について人の健康や環境へのリスク評価を完了させることを目標に掲げており、国内物質リスト (DSL) に収載された約23,000物質のスクリーニング評価により4,300物質の**優先物質 (PLS)**を選定し、化学物質管理計画 (CMP) においてこれらのリスク評価を進めている。近年の動きとして、以下に示す取り組みが挙げられる。

◆ヒト健康リスク評価: PLSのリスク評価の優先順位付けへのNAMの利用検討

PLSのリスク評価の加速化を目指し、ヒトのばく露推定値とin vitroの生物活性に基づく**生物活性ばく露比 (bioactivity exposure ratio: BER)**を用いた評価手法を開発。

→ **Bioactivity Exposure Ratio: Application in Priority Setting and Risk Assessment (Health Canada, 2021) 公表**

◆生態リスク評価: スクリーニング基準を満たさなかった物質の優先順位の検討

DSLのうち2006年に完了したカテゴリゼーションでスクリーニング基準を満たさなかった有機化合物を対象とした生態リスク評価の優先順位付けのための評価スキームを開発

→ **Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ERC2)** (Environment and Climate Change Canada, 2022) 公表

Planetary boundary に脅威を与える物質としてPMT (残留性 (P); Mobility (M); 毒性 (遺伝毒性) (T)) を考慮

出典:

Health Canada (2021) Science approach document - Bioactivity exposure ratio: Application in priority setting and risk assessment

<https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/science-approach-document-bioactivity-exposure-ratio-application-priority-setting-risk-assessment.html>

Environment and Climate Change Canada (2022) Science approach document - Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ERC2)

<https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/science-approach-document-ecological-risk-classification-organic-substances-erc2.html>

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

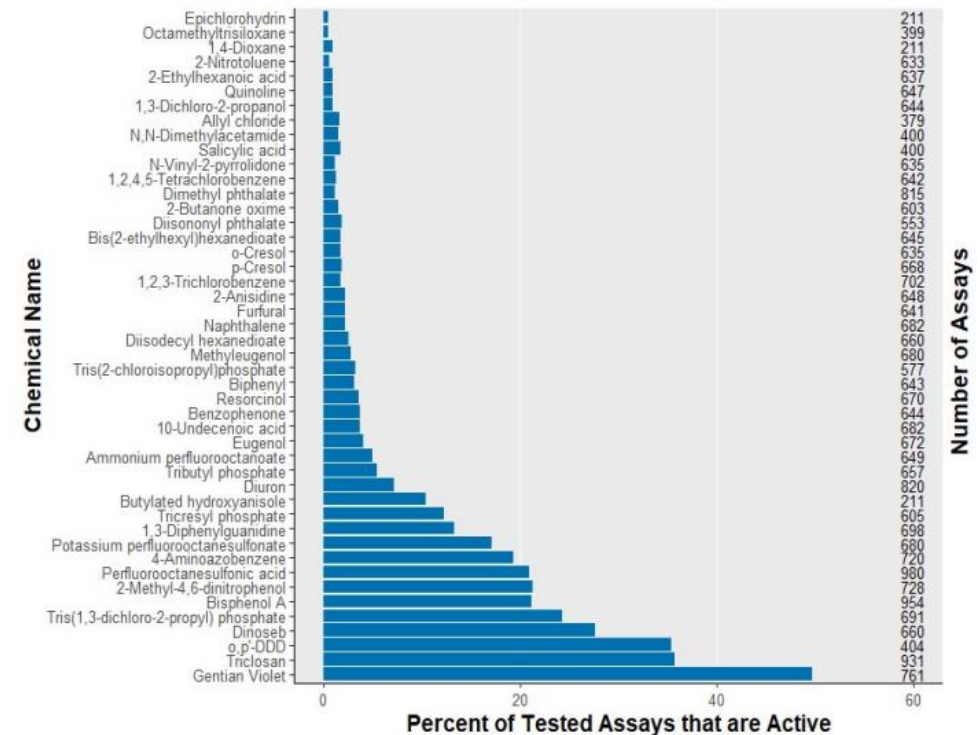
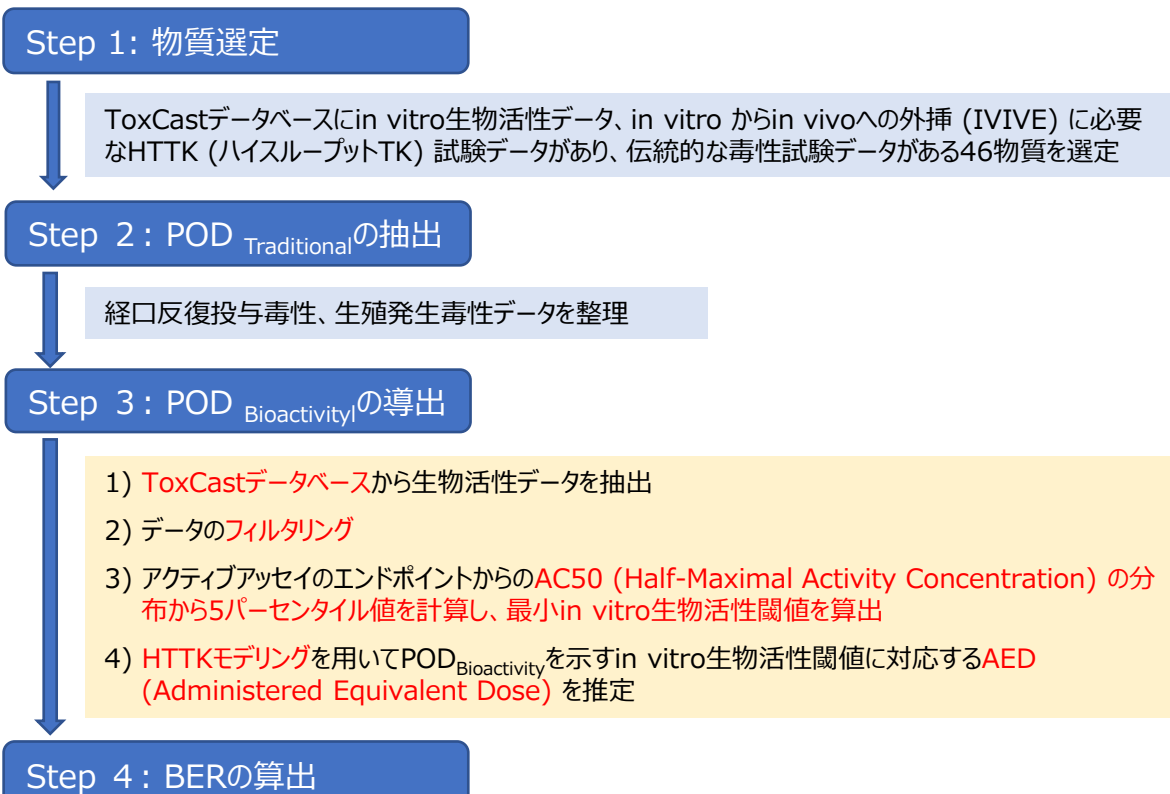
4.3 カナダCEPA

【ヒト健康リスク評価: PLSのリスク評価の優先順位付けへのNAMの利用検討】

Bioactivity exposure ratio: Application in priority setting and risk assessment (Health Canada, 2021)

ヒトのばく露推定値とin vitroの生物活性に基づく生物活性ばく露比 (bioactivity exposure ratio: BER) を用い、リスク評価の優先順位設定に用いる手法を開発し、既存化学物質46物質を対象に評価を実施した。in vitro生物活性に基づくPoint of Departure (POD_{Bioactivity}) を導出ではToxCastデータベースのin vitro生物活性データを利用し、動物試験から得られるPoint of Departure (POD_{Traditional}) との比較を行うとともに、推定ばく露量との比較によりBERを算出し、リスク評価の優先順位付けへの利用可能性について検討した。

BERの算出ステップを以下に示す。



各物質の利用可能な生物活性試験数 (青色バーは活性を示す試験数)
(Bioactivity exposure ratio: Application in priority setting and risk assessment
(Health Canada, 2021) より抜粋)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.3 カナダCEPA

【ヒト健康リスク評価: PLSのリスク評価の優先順位付けへのNAMの利用検討】

Bioactivity exposure ratio: Application in priority setting and risk assessment (Health Canada, 2021)

検討の結果、リスク評価の優先順位付けに用いるBER値として表4-4に示す値が提案されている。信頼性のあるばく露推定値に基づき算出されたBERが1000以下の場合、更なる検討の対象とされる。

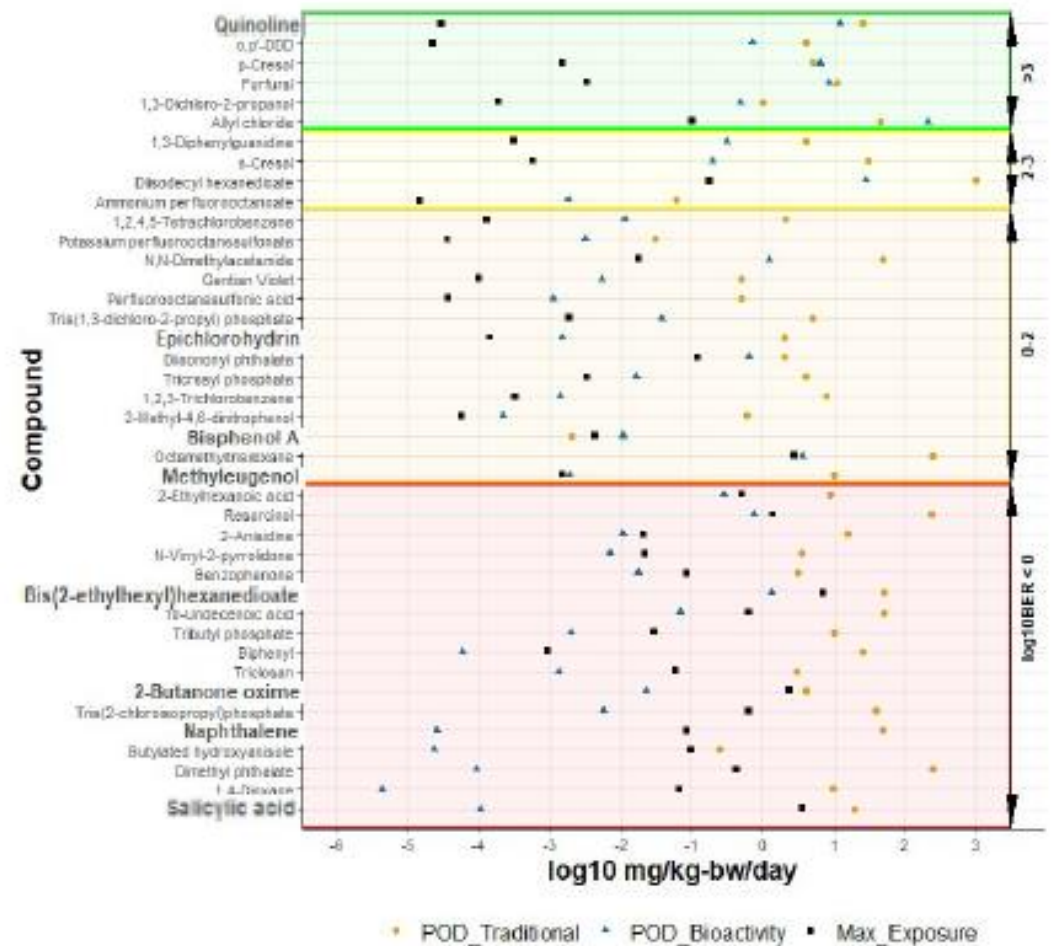
表 4-4 リスク評価の優先順位付けに用いるBER値の提案

BER*	優先順位付けへの利用	理由
<1	さらなる検討のトリガー	ばく露が懸念の可能性を示すPOD _{Bioactivity} を上回ることから、更なる評価の優先物質
1-100	さらなる検討のトリガー	BERはPOD _{Bioactivity} 導出に用いた手法の不確実性と個体間差を説明するのは不十分 潜在的な懸念の可能性があり、更なる調査が必要
100-1,000	ケースバイケースで優先順位付けを検討	BERはPOD _{Bioactivity} 導出に用いた手法の不確実性と個体間を説明できない可能性のある閾値に近づいており、ばく露推定などの追加情報に基づきケースバイケースで優先順位付けを検討
>1000	現時点で優先物質とはみなされない	生物活性とばく露の比は高く、優先順位付けや決定を支持するような他の有害性・ばく露指標がない場合は更なる評価の優先物質ではない

* ばく露推定値に十分な信頼性があるBER

POD_{Bioactivity}が最大推定ばく露値の1,000倍以内

→ 潜在的な懸念あり (リスク評価の優先順位付けの対象)



POD_{Bioactivity}、POD_{Traditional}、および最大推定ばく露量の比較
(Bioactivity exposure ratio: Application in priority setting and risk assessment (Health Canada, 2021) より抜粋)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.3 カナダCEPA

【生態リスク評価：スクリーニング基準を満たさなかった物質の優先順位の検討】

Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ERC2)“(Environment and Climate Change Canada, 2022)

Environment and Climate Change Canada (ECCC) は、2016年、CMPの第3フェーズにおいて640の有機化合物の優先順位を再設定するアプローチ (Ecological Risk Classification of organic substances (ERC) アプローチ) を開発した。ERCの初版はERC1として知られ、2006年のDSLのスクリーニング評価で更なるリスク評価が必要とされた有機化合物の評価に適用された。それ以来、ECCC は ERC のアプローチを改良し、2 番目のバージョン (ERC2) を作成した。ERC2は、DSLのうち2006年に完了したカテゴリゼーションで**スクリーニング基準 (残留性 (P); 生物蓄積性 (B); 固有の毒性 (iT))** を満たさなかった約 12,200 の有機化合物への評価に適用された。ERC2は、従来の in vivoデータを補完しリスク分類の根拠を与え、**in silico、in chemico、in vitroデータなどの代替データ (NAM)** を用いたハイスループットの統合試験評価アプローチ (IATA) であり、データの90%以上がin silicoツールで生成されている。

ERC1の教訓を踏まえた改良

ERC2アプローチは ERC1 に基づいて構築されているが、ECCCがERC1において特定した課題、及びOECD IATA 3rd Cycle ケーススタディーレビューでの指摘を踏まえて改良された。

<ERC1からの改良点>

- ・ 不確実性領域の評価の ブラッシュアップ
- ・ **weight of evidence**の概念のより良い統合と透明性の確保
- ・ 追加的な経験的データ及び**新たなin silico**ツールを使用した**毒性学的及び暴露“space”**の拡張
- ・ モデルの**アプリカビリティドメイン**の検討の強化
- ・ 新しいツールとERC1から学んだ教訓に基づく、分類ルールを管理する決定ロジックの更新と再構築
- ・ **信頼度と重篤度** のスコアリングの導入
- ・ **トキシコキネティクス** (吸収、分布、代謝、排泄[ADME]) に関する考察の拡張
- ・ 長期的な**発達・生殖毒性、神経毒性**へのフォーカスの強化

Planetary boundaryに及ぼす影響の考慮

ERC2ではまた、**Planetary boundary** に脅威を与える物質として**PMT (残留性 (P); Mobility (M); 毒性 (遺伝毒性) (T))** 物質を挙げている。ERC2で評価した物質のうち、Planetary boundary を脅かす可能性がある物質の例が示されている。

<Planetary boundary>

MacLeod et al. (2014)* により提唱された「**人類にとって安全な活動空間**」を画定する境界」

以下の3つを同時に満たす化学物質はPlanetary boundaryを脅かすとされる；

- (1) 重要な地球システムのプロセスに未知の破壊的影響を与える
- (2) 破壊的影響は、地球規模の問題になるまで発見されない
- (3) 影響は容易に元に戻せない (irreversible or poorly reversible)

MacLeod M, Breitholtz M, Cousins IT, de Wit CA, Persson LM, Rudén C, McLachlan MS. 2014. Identifying chemicals that are planetary boundary threats. Environ Sci Technol. 48:11057-11063.

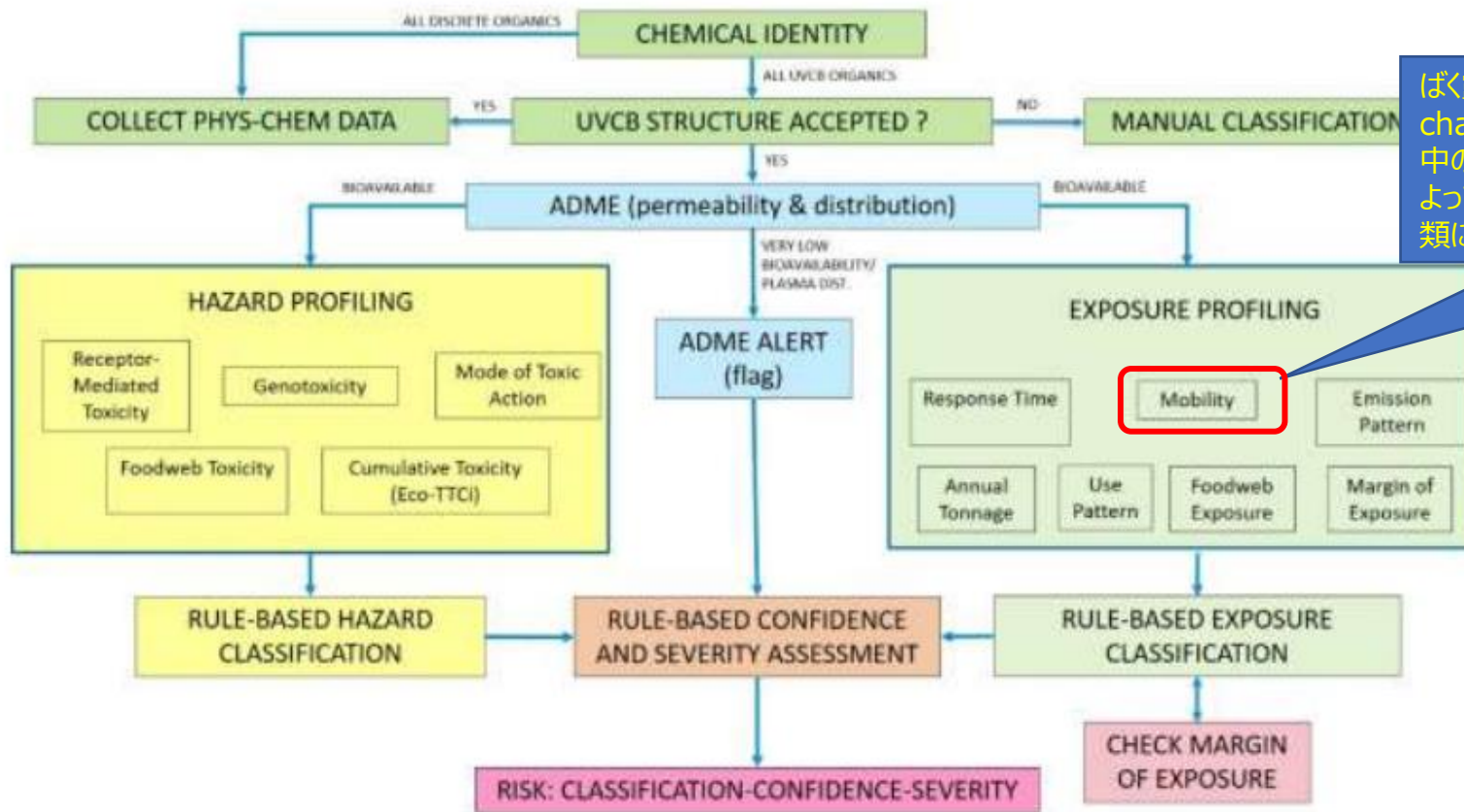
4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.3 カナダCEPA

【生態リスク評価：スクリーニング基準を満たさなかった物質の優先順位の検討】

Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ERC2)“(Environment and Climate Change Canada, 2022)

ERC2のワークフローを下図に示す。有害性について5つの記述子、ばく露プロファイリングについて7つの記述子に基づくプロファイリングが行われ、ルールに従って有害性クラス、ばく露クラスのカテゴリを行う。各クラスのカテゴリでは、得られたデータに応じて設定された信頼度及び重篤度のスコアリングが行われ、これらを考慮したリスク分類が実施される。



ばく露評価のパラメータの1つとして“Mobility”を考慮した characteristic travel distance (CTD) (大気や水中の化学物質の濃度が、分解や他の媒体への分配によって37%に減少する距離) を算出し、ばく露クラスのカテゴリに利用している

ERC2 のワークフロー

(Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ECCC, 2022) より抜粋したものを一部加工)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.3 カナダCEPA

【生態リスク評価：スクリーニング基準を満たさなかった物質の優先順位の検討】

Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ERC2)“(Environment and Climate Change Canada, 2022)

Planetary boundaryへの潜在的脅威の可能性を示すプロフィール

ERC2では、Planetary boundaryへの潜在的脅威について、有害性の記述子（化学反応性/遺伝毒性）とばく露の記述子（反応時間とMobility）がいずれも高懸念（Class 3）の組み合わせによるPMTアプローチの検討を行っている。

結果のサンプル（n=20）を下表*に示す。ERC2の例では、リスク評価結果が得られた物質の約2%が、Planetary boundaryへの潜在的脅威を示すプロフィールを有していることが示された。

* ERC Substance No.はERCの結果をまとめたエクセルシートのID Noとは一致していない。

これらの記述子の信頼度スコアは低く、更なる評価が必要とされていることから、具体的な物質情報は明記されていないものと推察される。

ERC SUBSTANCE No.	HAZARD Chemical Reactivity/Genotoxicity			EXPOSURE							
	Classification	Confidence	Target	Response Time (YR)			Mobility (KM)				
				Classification	Confidence	Response Time	Classification	Confidence	CTD	Transport Medium	Exposure Scale
1	3	13	DNA+Protein	3	5	26	3	5	3163	Water	Global
2	3	2	DNA	3	5	18	3	5	2308	Water	Global
3	3	4	DNA	3	5	25	3	5	3163	Water	Global
4	3	4	DNA+Protein	3	5	24	3	5	2118	Water	Global
5	3	3	DNA	3	5	16	3	5	2063	Water	Global
6	3	3	DNA+Protein	3	5	18	3	5	2246	Water	Global
7	3	3	DNA	3	5	17	3	5	2124	Water	Global
8	3	3	DNA+Protein	3	5	20	3	5	2542	Water	Global
9	3	3	DNA	3	5	24	3	5	2992	Water	Global
10	3	3	DNA+Protein	3	5	19	3	5	2385	Water	Global
11	3	3	DNA+Protein	3	5	17	3	5	2200	Water	Global
12	3	3	DNA+Protein	3	5	26	3	5	3305	Water	Global
13	3	3	DNA+Protein	3	5	16	3	5	2004	Water	Global
14	3	3	DNA+Protein	3	5	19	3	5	2361	Water	Global
15	3	2	Protein	3	5	17	3	5	2200	Water	Global
16	3	3	DNA+Protein	3	5	30	3	5	3750	Water	Global
17	3	3	DNA+Protein	3	5	25	3	5	3136	Water	Global
18	3	3	DNA+Protein	3	5	26	3	5	3287	Water	Global
19	3	3	DNA+Protein	3	5	25	3	5	3087	Water	Global
20	3	3.5	DNA+Protein	3	5	32	3	5	3657	Water	Global

Planetary boundaryへの潜在的な脅威としてプロフィールされた20種の例

(Ecological risk classification of organic substances version 2.0 (ECCC, 2022) より抜粋)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【欧州化粧品指令 (EU Cosmetics Directive) による評価ガイダンス】

Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation by the SCCS (11th revision)

欧州化粧品指令では、2013年3月11日以降、反復投与毒性、生殖発生毒性試験などの動物試験の禁止を含む動物試験禁止が完全に適用されている。

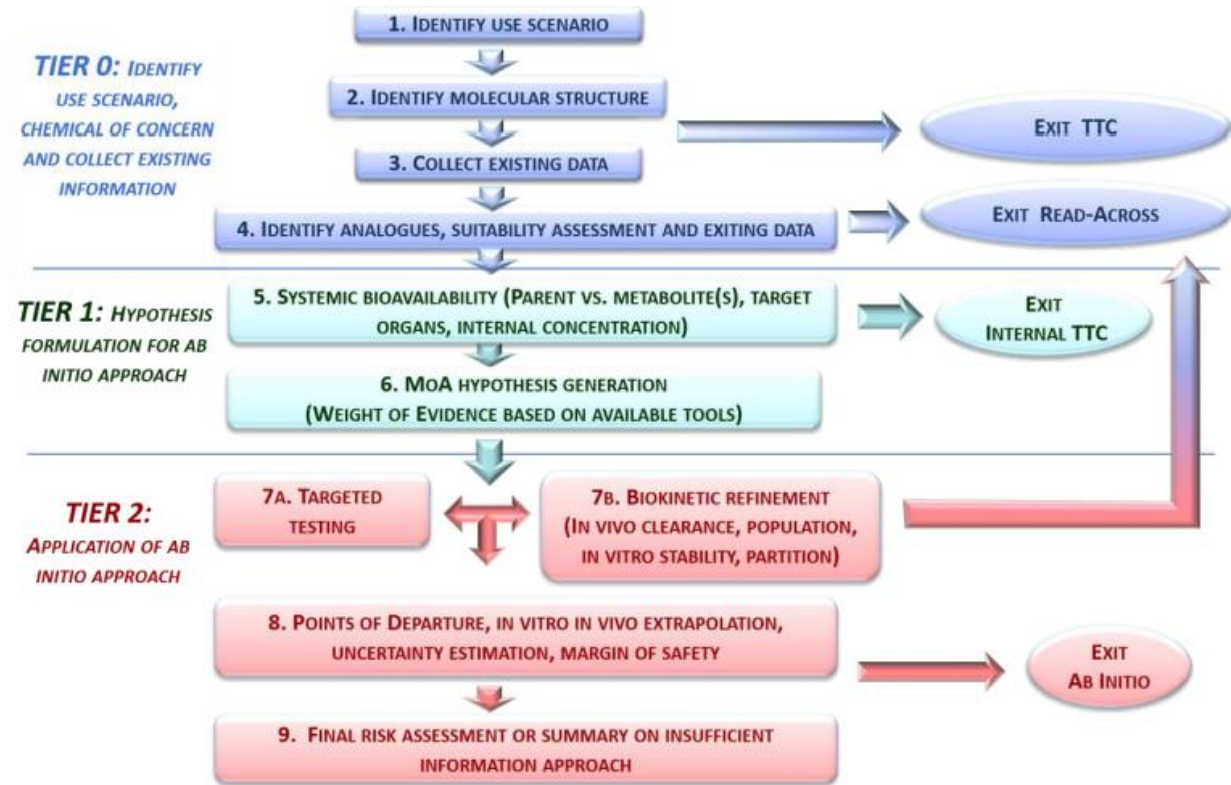
消費者安全科学委員会 (SCCS) 化粧品成分の試験と安全性評価のためのガイダンスの SCCS note は、欧州における化粧品成分の安全性評価に関して、定期的に改訂されている。

2021年3月に改訂されたSCCS note (11th) では、NAMに重点を置いて最新情報が追加されるとともに、NGRA (New Generation Risk Assessment) ワークフローが追加されている。

<SCCS note (11th) の主な改正点>

- in vitro, ex vivo, in chemico, in silico, リードアクロス及びこれらの組み合わせによるNAMの導入
- 化粧品業界のプラットフォームである国際化粧品規制協力 (ICCR) で検討された **NGRA (New Generation Risk Assessment)***ワークフローの紹介

*ばく露主導の、仮説主導のリスク評価。実験動物を使用せずに人間の健康に関連する安全性の決定を提供するために、いくつかの NAM を統合



NGRAのフレームワーク

(Berggren et al., 2017 および Dent et al., 2018) (SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation より抜粋)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【欧州医薬品庁（EMA）イノベーションタスクフォースの動向】

- EMA Innovation Task Force (ITF) : EU での医薬品の革新を支援するために設立されたEMAの分野横断的なタスクフォース
- **3R の原則 (replacement, reduction, refinement)** に沿って、医薬品の試験における動物の使用に取って代わる、いわゆる**新しいアプローチ方法論 (NAM)** の規制上の承認も対象としている
- Regulatory acceptance of 3R (replacement, reduction, refinement) testing approaches - Scientific guideline
 - 規制当局が3R試験手法を受け入れるための提案の提出と評価の手順に関するガイダンス
- Review and update of EMA guidelines to implement best practice with regard to 3Rs (replacement, reduction and refinement) in regulatory testing of medicinal products – report on actions taken
 - 医薬品の規制試験における 3Rに関するベストプラクティスを実施するための EMA ガイドラインの見直しと更新について

【3R 試験アプローチの規制当局による承認の基準】

- 明確に定義された/科学的に健全なエンドポイントを備えた標準プロトコルを含む、定義されたテスト方法論の利用可能性
- 関連性 (Relevance) : 試験方法と評価対象とする影響の関連性。試験方法の正確さ (例えば、確立された性能基準を備えた同等のバリデーション済み試験方法との一致) を含む
3Rs 試験アプローチがヒトまたは動物用医薬品の評価に適用できる状況の説明、および利用可能なデータが 3Rs 試験アプローチの使用を適切にサポートする限界についての説明。
- 信頼性/堅牢性 (Reliability/robustness)

欧州動物実験代替法評価センター (EURL ECVAM) あるいは欧州評議会欧州医薬品医療品質部門 (EDQM) でバリデーションされた手法が望ましいが、その他の手法も受け入れ可能とされている

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【欧州食品安全機関（EFSA）による評価ガイダンス】

Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment (EFSA, 2016)

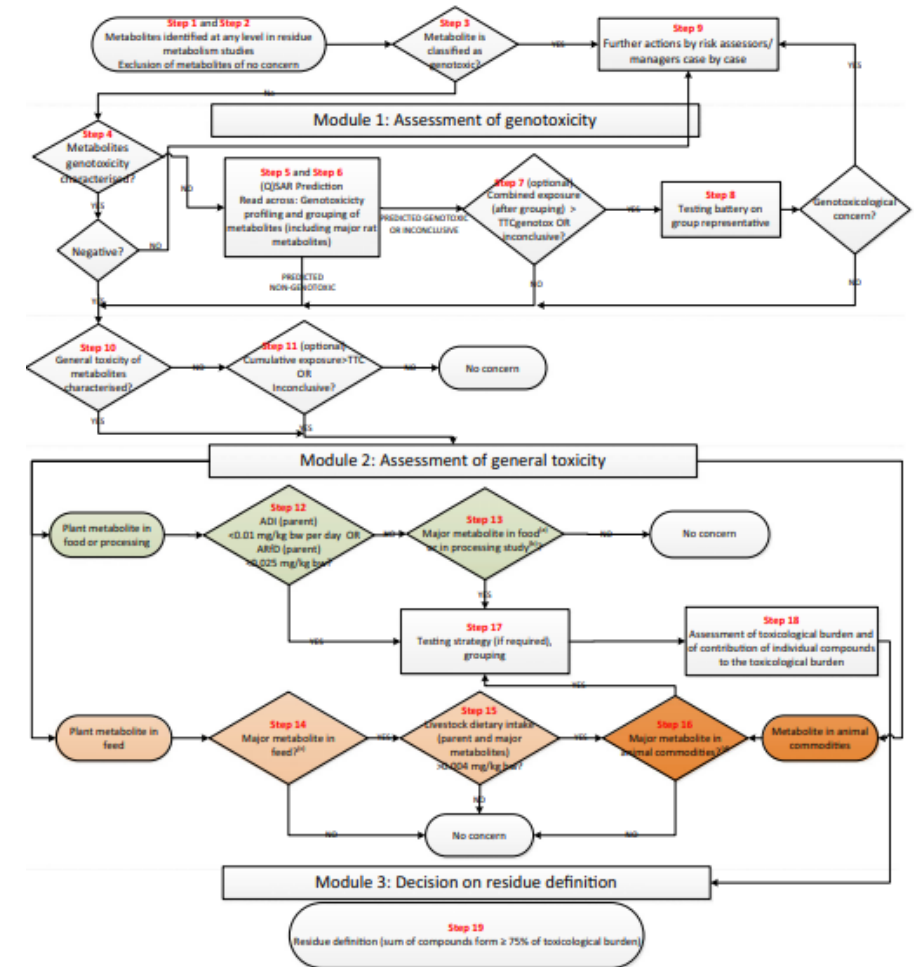
EFSAでは、農薬の分解物や代謝物の評価にTTC、QSAR、リードアクロスを活用している。“Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment”(EFSA, 2016)に記載されたEFSAにおける残留農薬の定義に関する決定フローを右図に示す。EFSAでは、毒性学的懸念の閾値（TTC）の概念を用いたスクリーニングを実施しており、分解物や代謝物の評価に植物及び動物体内の全ての代謝物を対象に遺伝毒性の可能性を評価することを義務付けている。検討対象の遺伝毒性エンドポイントは、遺伝子突然変異、並びに構造的及び数的染色体異常とされている。

ここで、**遺伝毒性の予測には(Q)SARモデルの利用が可能であり、可能であれば少なくとも2つの独立した(Q)SARモデル（たとえば、知識ベース及び統計ベースのモデルとしての異なるトレーニングセット及び/またはアルゴリズムに基づく）を適用しなければならない**とされている。さらに、(Q)SAR予測結果が偽陰性（FN）及び偽陽性（FP）である場合に対処するために、更なるステップでグルーピングとread-acrossが提案されている。構造的及び機能的類似性、グルーピングの基準と試験実施を検討する代謝物の選択は、適切で関連性のある情報によって立証されなければならない。

Evaluation of the applicability of existing (Q)SAR models for predicting the genotoxicity of pesticides and similarity analysis related with genotoxicity of pesticides for facilitating of grouping and read-across (EFSA, 2019)

2019年に公表された農薬の遺伝毒性評価における既存QSARモデルの適用可能性についての評価レポート。

この中で、in vitro 及び in vivo 試験における(Q)SARの予測性能は、Ames試験では、すべての(Q)SARモデルが統計的に有意な予測を生成した一方、Ames試験以外のアッセイ/エンドポイントの(Q)SARモデルの信頼性は、最適化にはほど遠いと報告されている。



(a) Major metabolites in food of plant origin: TRR ≥ 10% and amount ≥ 0.01 mg/kg OR (if TRR < 10%) amount ≥ 0.05 mg/kg.
 (b) Major metabolite in nature of processing studies: TRR ≥ 10%.
 (c) Major metabolites in feed: TRR ≥ 10% and amount ≥ 0.01 mg/kg.
 (d) Major metabolites in animal commodities: TRR ≥ 10% for non-potent substances; TRR ≥ 10% OR amount ≥ 0.01 mg/kg for potent substances at 1%.

Figure 1: Decision scheme

EFSAにおける残留農薬の定義に関する決定フロー
 (EFSA (2016) より抜粋)

出典：
 欧州食品安全機関（EFSA）食事リスク評価のための残留農薬の定義に関するガイダンス
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4549>
 欧州食品安全機関（EFSA）食品安全評価におけるTTCアプローチ利用に関するガイダンス
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5708>

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

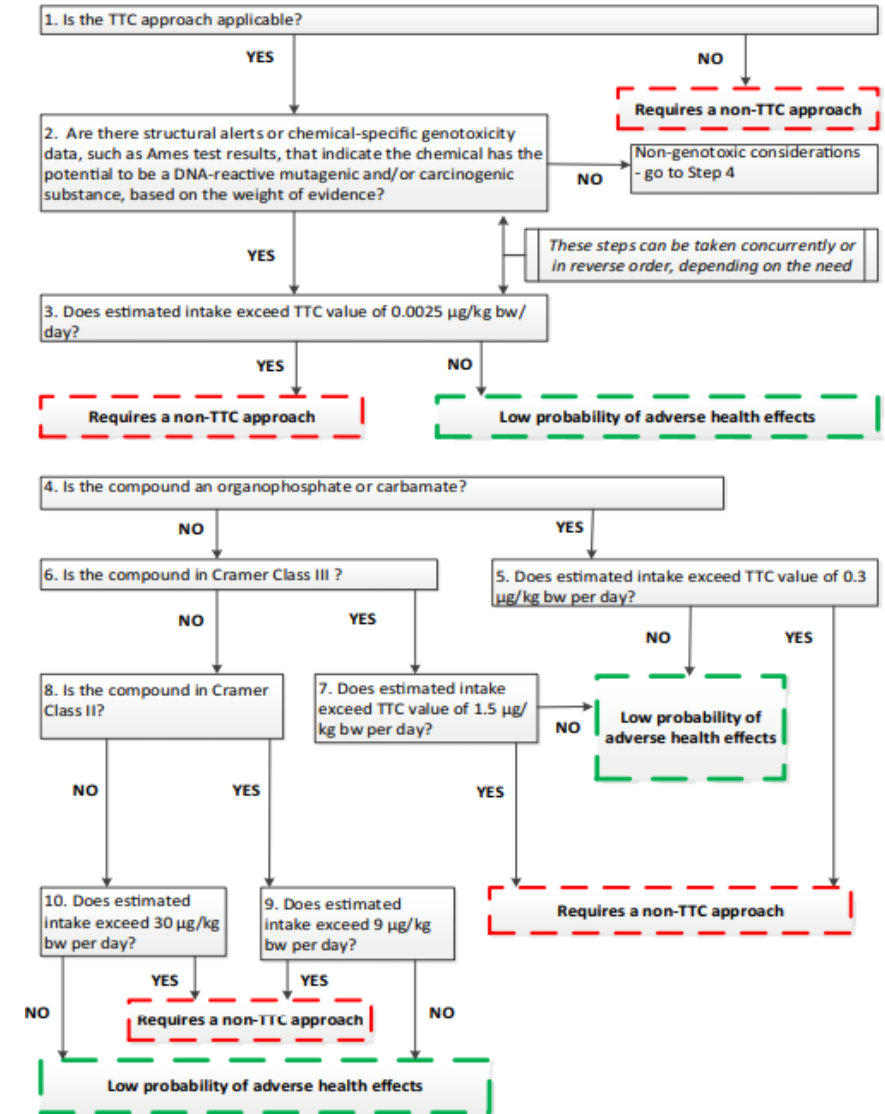
【欧州食品安全機関（EFSA）による評価ガイダンス】

Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment (EFSA, 2019)

EFSAでは、食品分野においても (Q)SAR、read-acrossを利用した専門家判断を行っている。

EFSAの食品安全評価におけるTTCアプローチ利用に関するガイダンス “Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment” (EFSA, 2019b) に記載されたTTC決定フローを右図に示す。この中で、DNA 反応性変異原性または発がん性に対する懸念を引き起こすかどうかの検討では、実験データ、構造的類似化合物からのread-across、構造アラートまたは (Q)SARモデルの使用から得られる利用可能なすべての情報を用い、専門家の判断に基づいて、「証拠の重み付け」アプローチに従うことが求められている。

遺伝毒性の予測には (Q)SARモデルの利用に関しては、前述の農薬の分解物や代謝物の評価ガイダンスと同様であり、価可能であれば少なくとも 2つの独立した (Q)SARモデル (たとえば、知識ベース及び統計ベースのモデルとしての異なるトレーニングセット及び/またはアルゴリズムに基づく) を適用しなければならないとされている。



EFSAにおける食品安全性評価におけるTTC決定フロー
(Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment (EFSA, 2016) より抜粋)

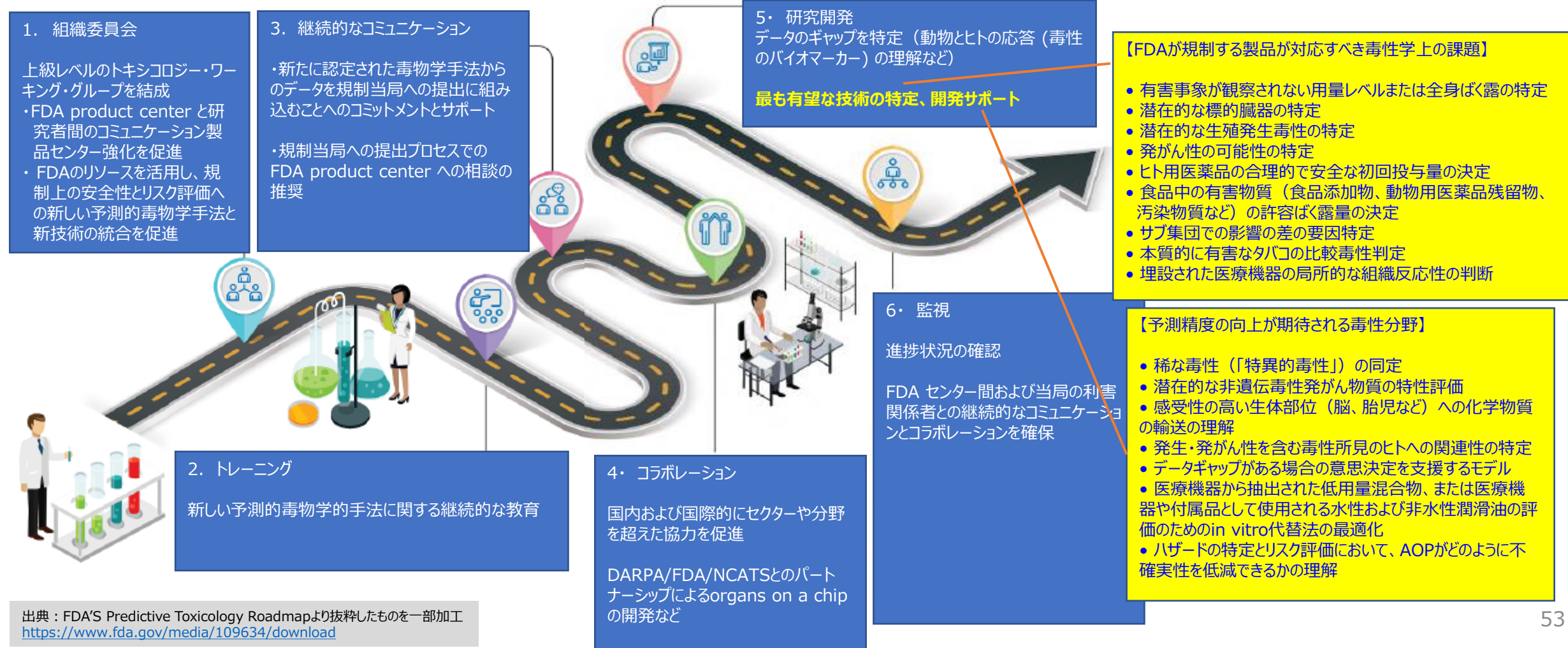
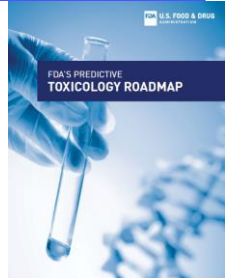
4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【米国連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)】の動向

FDA's Predictive Toxicology Roadmap

米国FDAの毒性ワーキンググループによって 2017年12月に公開されたpredictive toxicologyのロードマップの概要を以下に示す。この中で、新たな毒物学的手法と新技術の開発と評価を促進し、それらを FDA の規制審査に組み込むための実行可能な方法に関する FDA の考えが説明されている。6部構成のフレームワークとなっており、予測性の向上から恩恵を受ける可能性のある毒物学分野と、これらのニーズを満たし、動物の 3R (Replacement、Reduction、Refinement) をサポートする有望な新技術について特定している。



4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【米国連邦食品・医薬品・化粧品法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act））の動向】

Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND)

SENDは、Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) によって開発され、スポンサー企業、受託研究機関 (CRO)、および保健当局の間で非臨床研究データを整理および交換するための構造化された形式であり、FDAでは、2016年12月より、新薬申請 (NDA) における非臨床データの提出についてのデータ標準(Standardized Study Data) の要件に従った電子形式での提出を求めている。

データ標準により、FDAはレビュープロセスの近代化および合理化を図っており、データセットのテンプレート、変数の標準名、共通変数を使用して計算を行う標準的な方法など、学習データを整理するための一貫したフレームワークを提供するものとされる。SENDは毒物学データの事実上の分析データモデルになり、複数の研究にまたがって分析とモデリングを適用する重要な機会を表しています。

→ 審査の迅速化

機械検索可能な標準化されたデータの蓄積による
機械学習の活用も考えられる

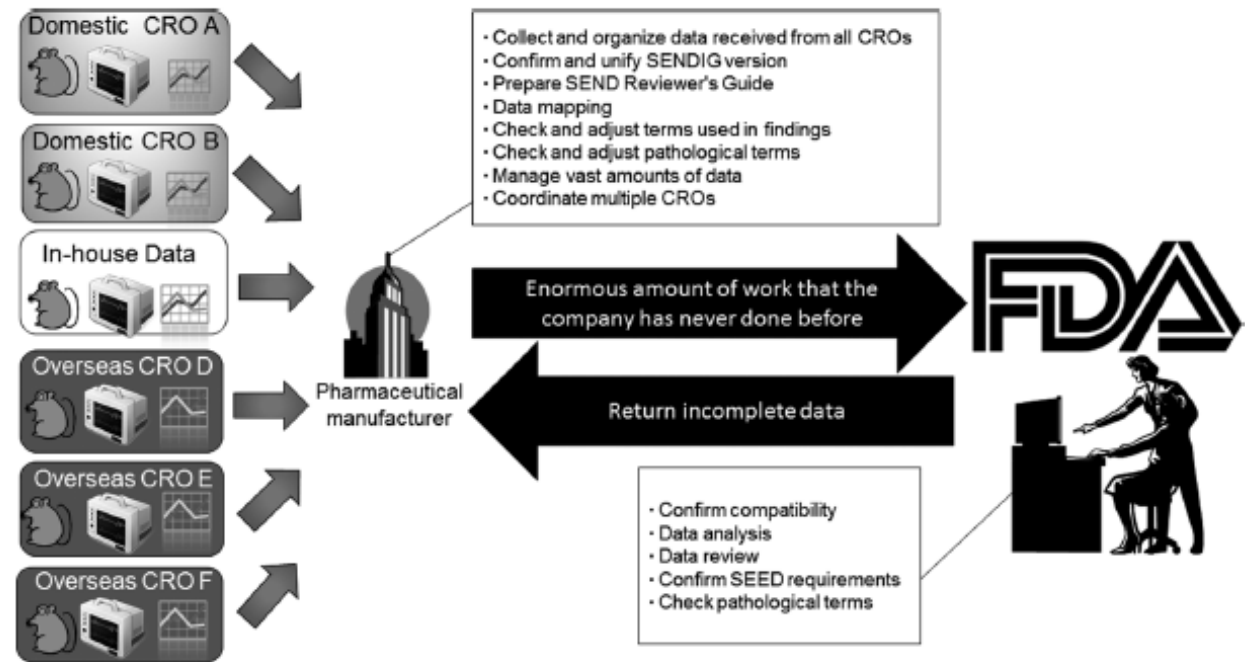


Fig.1. Current situation of SEND in non-US countries. Non-US pharmaceutical companies need to conform the data created in multiple countries and facilities to the SEND requirements.

(Anzai et al. J Toxicol Pathol 2015; 28: 57-64 Fig.1. 抜粋)

出典：

Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND)

<https://www.fda.gov/industry/study-data-standards-resources/study-data-submission-cder-and-cber>

Anzai et al. (2014) Responses to the Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) in non-US countries. Journal of Toxicologic Pathology. 28(2), 57-64.

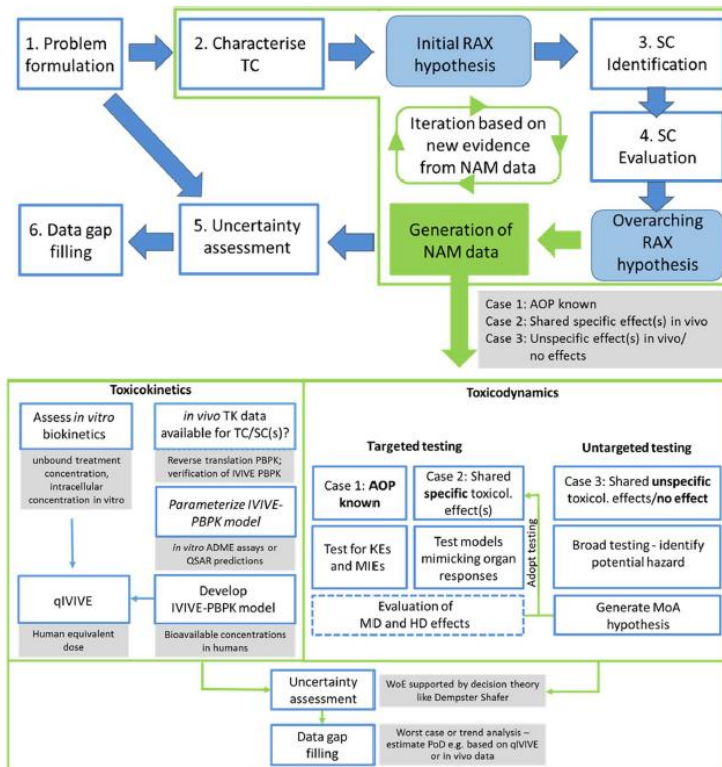
4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【EU ToxRiskの最終報告】

EU-ToxRisk (正式名称: An Integrated European 'Flagship' Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century)

EU-ToxRiskは、Horizon 2020に基づくプロジェクトであり、2014年～2021年に実施された。EU-ToxRiskでは、反復投与毒性、生殖発生毒性に焦点をあて、NAMを統合したread-acrossワークフローが開発された。この中で、in silico評価とin vitroアッセイを組み合わせたメカニズムベースの試験戦略が提案されており、Adverse Outcome Pathway (AOP) のキーイベント (KE) の活性化に関する定量的データ、血漿タンパク質結合や肝細胞クリアランスなどのin vitroパラメータに基づく詳細なTKデータ、in vitro-in vivo 外挿 (IVIVE) アルゴリズムの利用が提案されている。また、化粧品、農薬、医薬品、化学品など種々の分野についてケーススタディが実施され、プロジェクトの成果として公表されている。



4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【EU ToxRiskの最終報告】

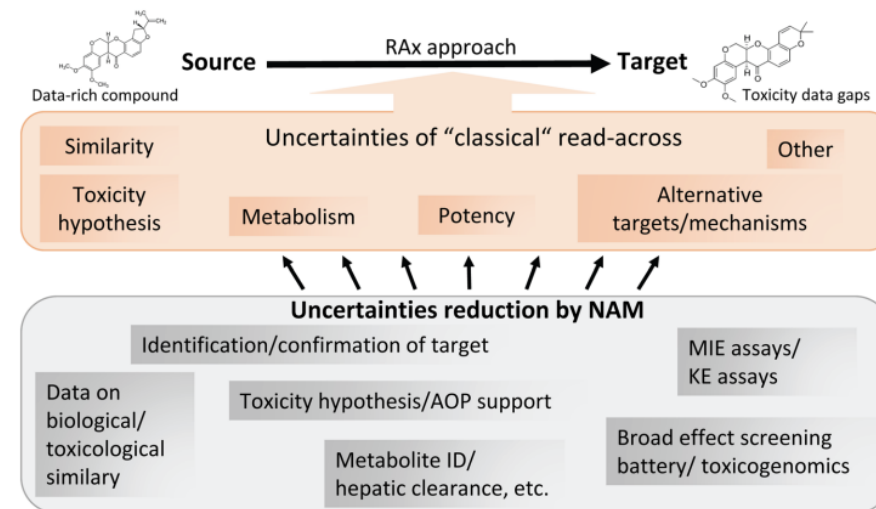
EU-ToxRisk (正式名称: An Integrated European 'Flagship' Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century)

EU-ToxRiskプロジェクトの成果として、いくつかのケーススタディや論文が公表されている。このうちMoné et al. (2020) では、EU-ToxRiskプロジェクトにおけるNAMを統合したread-across事例とともに、規制当局やその他の利害関係者からのケーススタディのレビュー結果を紹介している。

EU-ToxRiskプロジェクトは、NAMによりソース物質とターゲット物質の生物学的プロファイル及びTKプロファイルの類似性を示すことにより、従来型のread-crossにおける不確実性を低減できるとの仮説に基づく。

プロジェクトで実施されたケーススタディは規制当局の担当官を含むプロジェクト内の科学諮問委員会、外部ステークホルダー、及びOECD IATAケーススタディプロジェクトでレビューされた。Moné et al. (2020)ではこれらのレビュー結果からの教訓をまとめた上で、毒性学に基づいた動物を使用しない次世代リスクアセスメント (next-generation risk assessment : NGRA) に向けた今後の課題が示されている。

Fig. 1 Reduction of RAX uncertainties by NAMs. The top box lists several uncertainties that may weaken a RAX approach (e.g. uncertainty on the similarity of source and target, uncertainty on metabolism, or uncertainty concerning the potency ratio of source and target). The bottom box indicates information that can be provided by NAMs to reduce uncertainty (e.g. data on potency ratios in key event (KE) or molecular initiation event (MIE) assays, or the identification (ID) of relevant metabolites formed)



NAMによるread-acrossの不確実性の低減

(Moné et al., 2020. Arch Toxicol 94(10): 3581-3592.より抜粋)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【EU ToxRiskの最終報告】

EU-ToxRisk (正式名称: An Integrated European 'Flagship' Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century)

【ケーススタディ例】

パーキンソン病誘発物質であるデグエリンの評価例の概要及び各レビューでのフィードバック

ケーススタディ例：パーキンソン病誘発物質デグエリン

- 評価対象物質: デグエリン、ソース物質: ロテン
- AOP: パーキンソン病につながる黒質線条体ニューロンのミトコンドリア複合体Iの阻害
- NAM: *in silico*構造モデリングを利用した複合体Iとの結合能の検討、ミトコンドリア呼吸阻害、タンパク質の恒常性への影響を検出する*in vitro*試験、ヒトのドーパミン作動性ニューロン傷害のハイコンテンツイメージング、PBKモデリング等)

【プロジェクト内の科学諮問委員会によるレビュー】

- I. ケーススタディの設計に最初から規制当局を関与させ、正確に表現された規制上の質問を中心に展開するようにする。
- II. 規制の文脈と仮説の両方について慎重に定義する。
- III. 規制当局がフォローして評価できるように、リスク評価の議論の各ステップの論理的根拠を提供する。
- IV. 厳密に定義した明確な学習シナリオを提供する。Read-acrossの前後とNAMの使用前後の状況进行评估し、それぞれの方法が何に貢献したかについて明確な結論を提供する。
- V. 確立されたリスク評価アプローチをNAMベースのread-acrossアプローチと比較し、将来の実装トレーニングの必要性とともに利点と欠点を特定する。
- VI. 規制関係者のより広いコミュニティとの密接な連携は手順の確立に不可欠である。「科学を正しく理解する」ことは非常に重要であり、規制対象者の期待とニーズに合わせるための「正しい枠組みで正しく報告する」ことも同様に重要である。

【外部ステークホルダーによるレビュー】

<科学面>

- I. 生体異物の代謝や化学的または生物学的類似性に関する考慮事項などの関連する側面は、潜在的な状況を全体的にカバーするために同時に対処する必要がある。ある特定の類似性のみに集中しすぎると、重要な影響と関連するコンテキストを欠落/無視する危険性がある。
- II. 規制の問題は、科学的アプローチの範囲を決定する上で重要である。場合によっては、すべての潜在的な毒性（または代謝物、または化学構造の側面）を考慮する必要がある。それ以外の場合は、関連する毒性（神経毒性など）または特定のトキシコフォアについて1つだけに焦点を当てるのが十分に受け入れられる場合がある。
- III. 毒性仮説をAOPに固定することが望ましい。AOPを利用できない場合でも、一連のNAM 試験などを使用して、証拠の重み付けアプローチを実行できる。

<規制面>

- I. 不確実性の定性的な表現は、明確なカテゴリ（低/中/高）で行う必要がある。定量化できない不確実性（カテゴリの作成、代謝の予測、NAMの選択など）を明確にする。
- II. 焦点と試験の制限。目標は、read-acrossの正当化に十分な信頼を得るために必要なだけの試験を実施し、それ以上の試験は行わない。

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

【EU ToxRiskの最終報告】

EU-ToxRisk (正式名称: An Integrated European 'Flagship' Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century)

【ケーススタディ例】

パーキンソン病誘発物質であるデグエリンの評価例の概要及び各レビューでのフィードバック (続き)

ケーススタディ例：パーキンソン病誘発物質デグエリン

- 評価対象物質: デグエリン、ソース物質: ロテン
- AOP: パーキンソン病につながる黒質線条体ニューロンのミトコンドリア複合体Iの阻害
- NAM: *in silico*構造モデリングを利用した複合体Iとの結合能の検討、ミトコンドリア呼吸阻害、タンパク質の恒常性への影響を検出する*in vitro*試験、ヒトのドーパミン作動性ニューロン傷害のハイコンテンツイメージング、PBKモデリング等)

【OECD IATAケーススタディプロジェクトによるレビュー】

<科学面>

- I. すべての化合物の選択についての議論と、それらの選択 (または除外) の論理的根拠を提供する。
- II. (ヒトの) *in vivo*状況に対するNAMベースのデータ定量的に外挿する
- III. NAMデータによって裏付けられた優れた毒性仮説 (AOP ベースなど) は、read-acrossの正当化に役立つ。
- IV. ハイコンテンツデータ (トキシコゲノミクスなど) を含めることで、全体的な信頼性を高めることができる (重要な副作用を見逃さないなど)。

<規制面>

- I. 規制関連の多くのNAMの検証と経験のレベルが低い場合、read-acrossレポートの受領者が提供されたすべてのデータを確実に理解できるようにする必要がある。
- II. 強みと弱み、厳格さ
不確実性の評価は、報告書で明確に扱われるべきである。

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

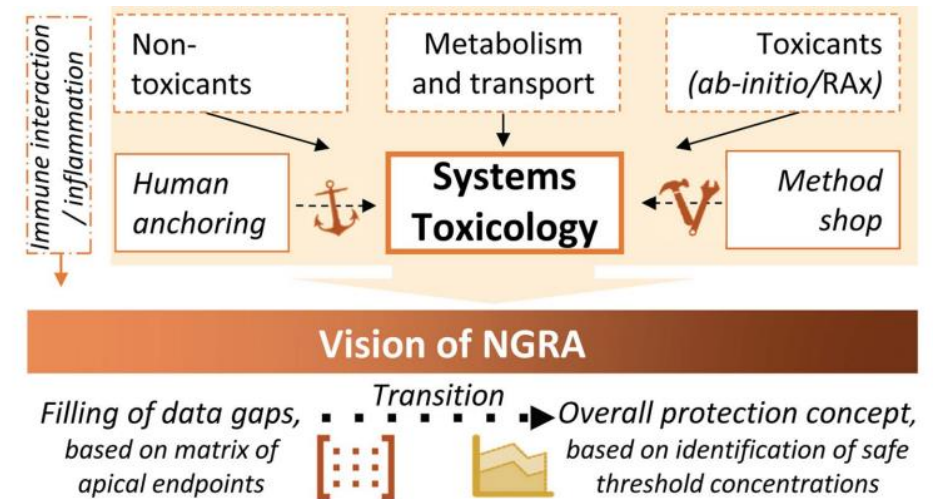
【EU ToxRiskの最終報告】

EU-ToxRisk (正式名称: An Integrated European 'Flagship' Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century)

ケーススタディのレビュー結果を踏まえ、今後のNGRAに向けた今後の課題として以下の9点が挙げられている。

【NGRAフレームワーク構築に向けた課題】

1. 手法: In vitro及びin silicoのNAMとそれらを使用した戦略の幅は、伝統的な動物モデルと比較して非常に大きい。すべての利害関係者が新しいモデルの広範なパネルを利用できるようにするには、新しい概念とビジネスモデルが必要
2. ヒトでのアンカリング: 測定法バリデーションは従来、NAMデータと動物試験データとの相関関係に依存してきたが、慢性/長期的なヒト健康影響に関しては欠点もあることから、NAMの開発とキャリブレーションは、動物だけでなく、ヒトの(病理学的)生物学にも基づく必要がある。
3. 代謝と輸送: 新規化合物の有害性に関しては、代謝と輸送による影響を予測するためにより多くの定量的手法が必要。
4. Ab initio評価: 事前の安全性情報がほとんど、またはまったくない化合物の潜在的有害性に関するメカニズム的仮説に迅速に到達するための戦略を策定する必要がある。
5. 非毒性物質: 低毒性または無毒性の化合物を定義する包括的な戦略の策定が必要である。これには、不確実性への対策も必要となる。特に、偽陰性評価のリスクを評価する必要がある。
6. 免疫系: 自然免疫応答と適応免疫応答の両方が毒性に関与している可能性がある。影響を受けやすい個人の特異的反応と慢性的な健康への影響を予測するために、さらに調査する必要がある。
7. 保護の観点: これまでの取り組みでは、有害事象を特定し、動物試験を1対1でNAMに置き換えることで伝統的な有害性評価を最新のNAMに置き換えようと試みられてきたが、複雑なエンドポイントや可能性があるすべての臓器や組織をカバーできるかは疑わしい。将来の安全科学の概念では、従来の有害事象に基準を置いたものではなく、安全な濃度の特定を基準とする必要がある。
8. システム毒物学: 3.~6. は、最終的に9. の基礎となる包括的なシステム毒物学モデルにうまく組み込む必要がある。有害性(及び用量/ばく露の外挿)に関連する濃度閾値のみではなく、関連する不確実性も定量化する必要がある。
9. 次世代のリスク評価: 次のステップは、NAMベースのハザード定量化を定義済みのばく露シナリオ及びばく露モデルと組み合わせて使用したNGRAの構築。



NGRAに向けた今後の課題

(Moné et al. (2020) Arch Toxicol. 94(10):3581-3592より抜粋)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.4 欧州と米国の医薬品、化粧品、食品分野における代替法導入の動向

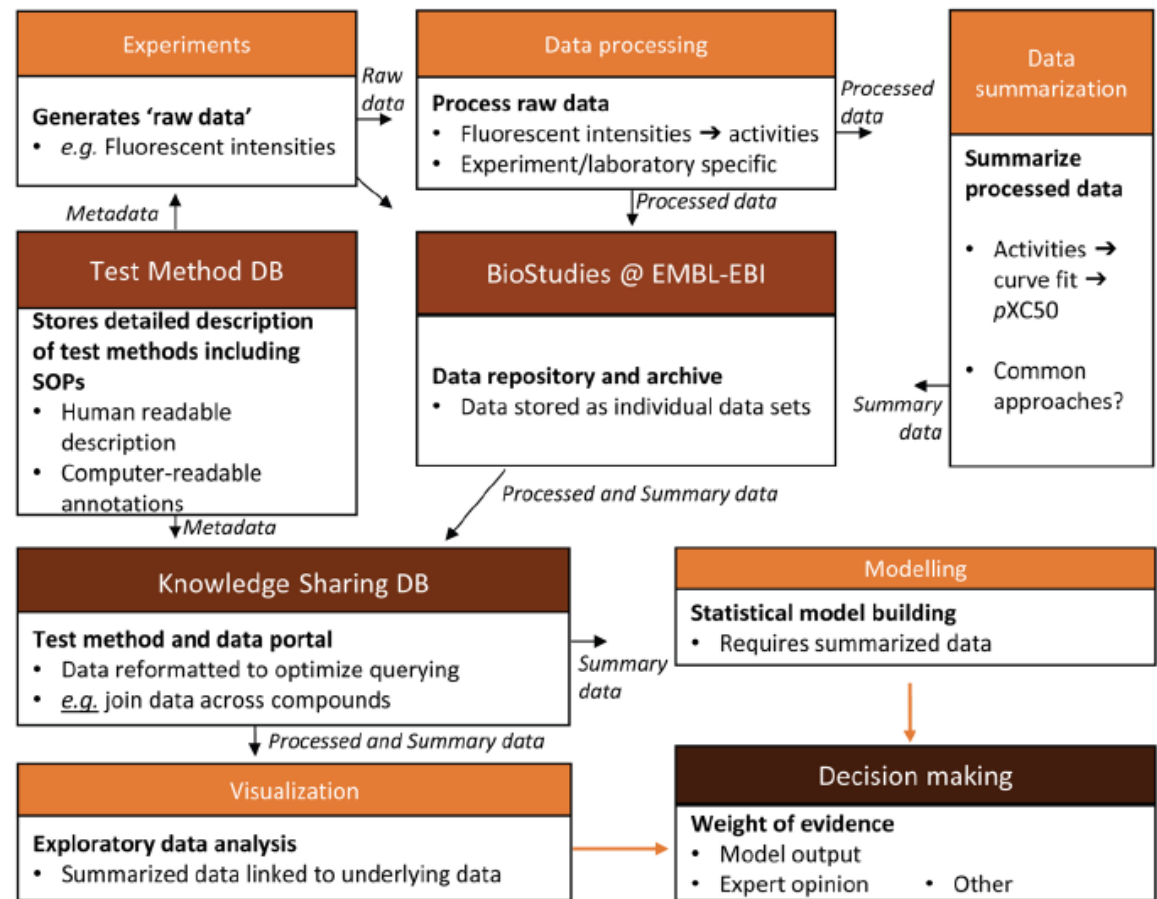
【EU ToxRiskの最終報告】

EU-ToxRisk (正式名称: An Integrated European 'Flagship' Program Driving Mechanism-based Toxicity Testing and Risk Assessment for the 21st Century)

すべてEU-ToxRiskメタデータは、データが公開されると、欧州バイオインフォマティクス研究所 (EBI) のBioStudiesデータベースから利用可能となる。

EU ToxRisk知識共有プラットフォームは、そこからデータにアクセスし、検索、ブラウジング、視覚化、モデリング、最終的にはリスク評価の意思決定の目的で、構造化された形でコンソーシアムに情報を提供する仕組みとなっている。

EU ToxRisk知識共有プラットフォームの活用により、統合された方法でのリスク評価へのNAMの活用が進むことが期待される。



EU-ToxRisk 知識共有プラットフォーム

(Moné et al. (2020) Arch Toxicol. 94(10):3581-3592より抜粋)

4. in silico手法による有害性評価手法の規制利用の最新動向についての調査と整理

4.5 まとめ

- 欧州、米国及びカナダの化学品規制分野におけるin silico手法による有害性評価手法の動向：
 - 欧州ではCSSに基づく取組みがみられ、REACH規則における評価や規制の必要性を検討する規制ニーズ評価においてin silico評価手法が利用されている。
 - 米国EPAはTSCAに基づく動物試験を2035年までに全廃することを目標に掲げ、NAMワークプランに沿ったNAM導入を進めている。
 - カナダではCEPAに基づく既存化学物質のリスク評価においてin silico評価導入を進めている。ヒト健康影響評価ではin vitro生物活性データを活用した優先物質の評価の促進、生態リスク評価では、planetary boundaryへの影響も考慮したスクリーニング評価フローを開発している。この中で、planetary boundaryへの脅威としてPMTを挙げている。
- 欧州、米国における医薬品、化粧品、食品分野での代替法導入の動向：
 - 化粧品分野では欧州で2013年以降、動物実験が禁止されており、NAMを用いたNGRAが進展している。
 - 食品や農薬代謝物・不純物評価では、遺伝毒性のQSAR評価やTTC アプローチを活用した評価が実施されている。
 - 米国FDAではPredictive Toxicology Roadmapに沿って、FDA の規制審査におけるNAMの導入に向けた研究開発やセクター間や利害関係者とのコミュニケーションを進めている。医薬品申請ではSENDにより審査の効率化や分析への活用を図っている。
 - EU ToxRiskの成果としてNAMを統合したread-acrossワークフローが開発され、NGRAに向けた知識プラットフォームの拡充が図られている。