

新規化学物質審査制度等のハザード評価に係る国内外の動向について

<概要>

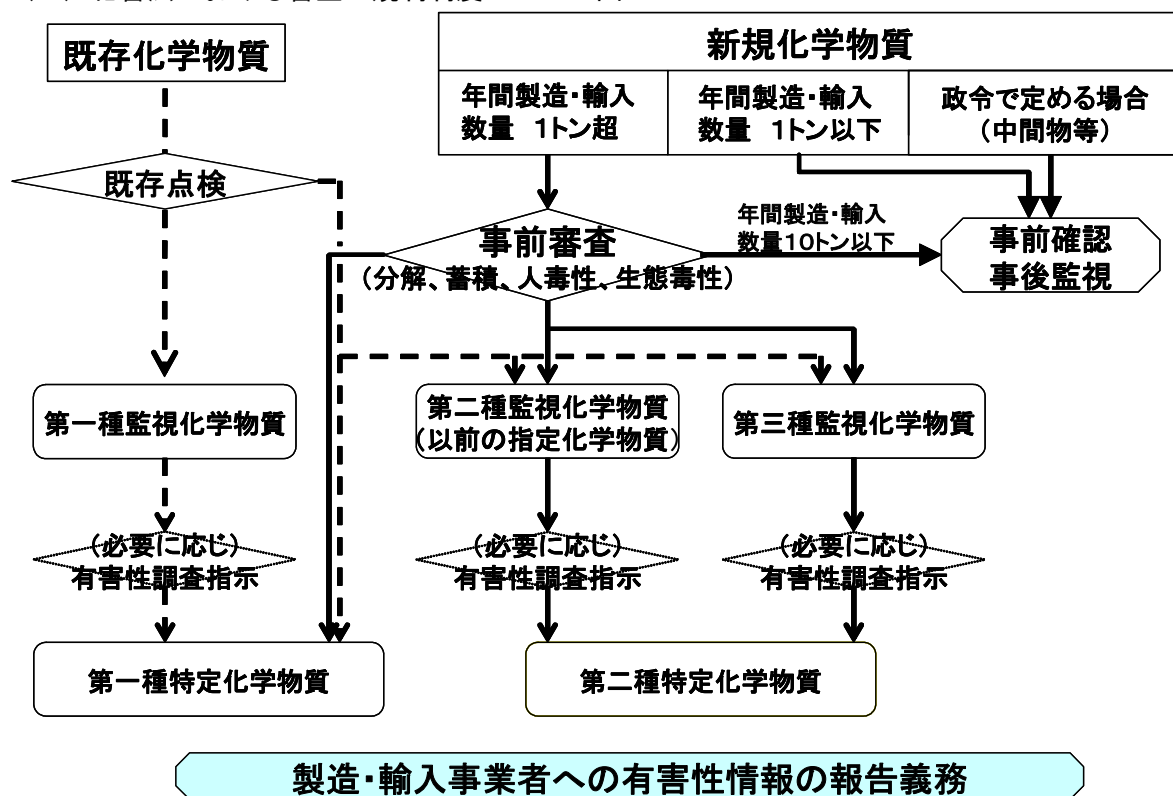
- ・新規化学物質のハザード等について行政が事前（上市前）に審査する制度は、化審法の他にも、米国、カナダ、オーストラリア等OECD加盟国を中心に海外でも広く採用されている。
- ・化審法では、事業者から提出されたMPDベースの情報（分解性、蓄積性、人健康毒性、生態毒性）によってハザード評価を行っている。米国では、新規化学物質の届出の際のデータセットは決まっておらず、行政がQSARや類推などの手法を用いてリスク評価を実施し、製造・輸入予定数量を勘案しつつ、必要に応じて安全性情報の提出が求められる。カナダ及びオーストラリアでは、化審法と同じくMPDを基本としたデータセット提出が、製造・輸入予定量に応じてあらかじめ決められており、それを基に行政がリスク評価を行っている。
- ・欧州（REACH）では、行政による新規化学物質の事前審査は行われませんが、事業者に上市前の登録を義務づけ、製造・輸入量に応じたハザード情報を収集している。なお、これらの物質が上市後に行政によって評価されることはあり得る。
- ・OECDにおいては、新規化学物質の事前審査制度の調和（他国での審査結果の受け入れ）に向けた検討が進められている。その中で、研究開発用途、少量物質、高分子（ポリマー）などリスク懸念が小さいとして届出除外となる項目についても、各国制度を調和しようとする動きが進められている。特に、ポリマーについては、低懸念ポリマー（PLC）の基準についての議論が進められている。なお、REACHにおいてもポリマーは当面登録除外（ポリマー中の一定のモノマーについては登録が必要。）となっている。
- ・オーストラリアでは、政府の新規化学物質の事前評価結果が積極的に公表されているなど、各国で適切な化学物質のリスク管理につながる新規化学物質に関する情報の提供が進められている。一方で、化学物質の名称については、米国やカナダなどではそれが企業秘密に該当する場合には一部の構造名称を隠して公示する制度が採用されている。
- ・ハザード評価における動物実験を減らすことを大原則として、欧州では脊椎動物に対する試験の重複を不可とし、QSARやカテゴリーアプローチによる評価を可能としている。
- ・最近では、ナノマテリアルのような、ハザード評価が困難な新しい課題もでてきており、OECDにおける各国の連携による取組が進められつつある。

I. 新規化学物質審査制度の国内動向

1. 化審法における新規物質事前審査

- 新規化学物質の事前審査は、定められた試験項目の試験結果に基づき、国により、判定基準を基に監視化学物質相当であるかどうか等が判定される。
- 試験の方法は、国際整合性も勘案し、OECDテストガイドライン等に基づき定められている。なお、一定の基準を満たす有機高分子化合物については、既存の知見に基づき、より簡易な試験方法及び判定基準が定められている。
- 製造・予定数量が一定以下のもの（低生産量新規化学物質、少量新規化学物質）、予定されている取扱方法からみて環境汚染が生じるおそれがないもの（中間物等（中間物、閉鎖系等用途及び輸出専用品））については、審査の特例等の措置が設けられている。

(1) 化審法における審査・規制制度のフロー図



(2) 新規化学物質の審査・判定等

- ・ 我が国で新規化学物質を製造又は輸入しようとする者は、あらかじめ厚生労働大臣、経済産業大臣及び環境大臣に届け出なければならない。
- ・ 通常は次表の試験項目の結果を届出者が提出し、国がそれらの審査・判定を行う。なお、これらの試験は、原則、定められた試験方法（OECDテストガイドライン等）に沿って実施されることとなる。なお、その他の試験方法に基づく試験成績については、定められた試験方法と同等の取扱いが可能であり当該試験成績の信頼性が確保されていると認められる場合には、判定の際に用いられる。

- ・ 試験結果の評価に関し、監視化学物質への該当性に係る判定基準が、試験ごとに定められている。同基準を基本としつつ、関係審議会における専門的知見に基づく意見を踏まえ、各監視化学物質への該当性の判定が行われる（下記フロー図参照）。
- ・ なお、一定の基準を満たす有機高分子化合物¹については、「既に得られている組成、性状等に関する知見」に基づくものとして、簡易な試験方法（高分子フロースキーム）及び判定基準が定められている。

¹ 数平均分子量 1,000 以上で分子量分布を有し、溶解度、融点等が明瞭でない等の特色を有することが確認される高分子化学物質。高分子フロースキームでは、安定性試験、溶解性試験の結果により、定められた基準を満たせば難分解性かつ高濃縮性でないことが判定可能。その場合には、第二種監視化学物質に該当しないこと（基準：重金属を含まず、化学構造と長期毒性試験との関連性に関する知見から人への長期毒性を有することが示唆されないこと）、第三種監視化学物質に該当しないこと（基準：重金属を含まず、①水、酸、アルカリに対する溶解性等が確認されないこと、又は、②溶解性が確認された場合にはカチオン性を示さず、化学構造と動植物への毒性との関連性に関する知見から動植物の生育等に支障を及ぼすおそれが示唆されないこと）の判定も可能。これらの基準を満たさない場合は、通常の分解度試験、濃縮度試験並びに人健康影響及び生態影響に係るスクリーニング毒性試験の試験成績に基づく判定を行う。

[試験項目及び判定基準]

	1 t ~ 10 t	10 t 以上	判定基準(概要のみ)
分解度試験	○	○	【良分解性】 ・BODによる分解度が60%以上であり、分解生成物が生成していないこと 【難分解性】 ・良分解性でない
濃縮度試験	○ ¹⁾	○ ¹⁾	【高濃縮性】 ・濃縮倍率が5000倍以上 【高濃縮性でない】 ・濃縮倍率が1000倍未満、又は ・1-オクタノール/水分配係数(Pow)の対数が3.5未満 ※濃縮倍率が1000-5000倍の場合は、排泄試験等の成績等を考慮し総合的に判断。
哺乳類28日間反復投与毒性試験		○ ¹⁾	・NOEL及び発現した毒性の程度から以下の3段階に分類。 ①NOELが25mg/kg/day未満、又はNOELが25mg/kg/day以上250mg/kg/day未満であって神経行動毒性や重篤な病理組織学的な変化等がみられたもの ②NOELが250mg/kg/day未満 ③NOELが250mg/kg/day以上 ※回復期の影響も、必要に応じ考慮。
細菌復帰突然変異試験		○ ¹⁾	・復帰変異誘発コロニー数の増加、及びその作用の再現性又は用量依存性等を勘案し、以下を判断。 ①陽性(強い陽性、軽微な陽性の判断含む) ②陰性
哺乳類培養細胞染色体異常試験		○ ¹⁾	・染色体異常を持つ細胞の出現率、及びその作用の再現性又は用量依存性等を勘案し、以下を判断。 ①陽性(強い陽性、軽微な陽性の判断含む) ②陰性
哺乳類慢性毒性試験、生殖能・後世代影響試験、催奇形成試験、変異原性試験、がん原性試験、生体内運命試験、薬理学試験	△ ¹⁾²⁾	△ ¹⁾²⁾	—
藻類生長阻害試験		○ ¹⁾	・3種の試験結果から得られるL(E)50値から以下の3段階に分類。
ミジンコ急性遊泳阻害試験		○ ¹⁾	①L(E)50値の最小値が1mg/L以下 ②L(E)50値のいずれかが1mg/L超、10mg/L以下
魚類急性毒性試験		○ ¹⁾	③L(E)50値の最小値が10mg/L以上
鳥類繁殖試験、生殖能・後世代影響試験	△ ¹⁾²⁾	△ ¹⁾²⁾	—

- 1) 良分解性物質については分解度試験以外の試験結果は不要。
分解度試験の結果、分解生成物が生成する場合には、分解生成物についての試験実施も必要。
- 2) これらの試験は難分解性かつ高濃縮性の場合のみ必要。(第一種特定化学物質に該当するかど

うかを判断するための試験)

- ※) なお、上記試験項目に加え、生活環境動植物への長期毒性の観点から第二種特定化学物質に該当するかどうかを判断するための試験として、藻類生長阻害影響、ミジンコ繁殖試験、魚類初期生活段階試験、底質添加によるユスリカ毒性試験が定められている。

[監視化学物質の区分及び判定基準]

	判定基準(概要のみ)
第一種監視化学物質	難分解性、かつ高濃縮性であり、人及び高次捕食動物への長期毒性を有することがいずれも明らかでない
第二種監視化学物質	難分解性、かつ高濃縮性ではなく、 ①反復投与毒性試験等において強い毒性が示唆されるもの ②変異原性試験において強い陽性が示唆されるもの ③反復投与毒性試験等において中程度の毒性を示すとともに、変異原性試験で強い陽性ではないものの陽性であるもの
第三種監視化学物質	難分解性かつ、第一種特定化学物質ではない場合に、 ①L(E)C50 値の最小値が概ね 1mg/l 以下 ②L(E)C50 値のいずれかが概ね 1mg/l 超、10mg/l 以下である場合には、生物種ごとに判断 また、藻類生長阻害試験、ミジンコ繁殖試験又は魚類初期生活段階毒性試験等の試験結果において、NOEC が 0.1mg/l 以下となる場合にも第三種監視化学物質として判定

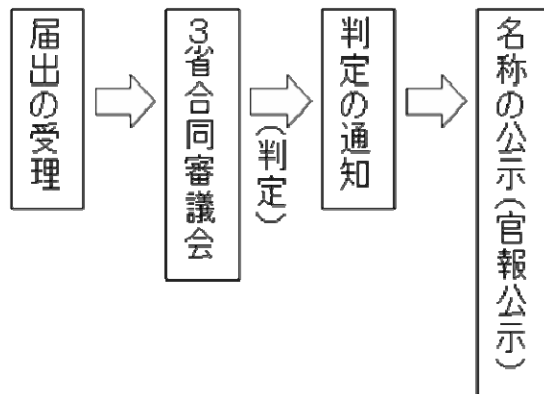
※ 審査の特例

- ・ 製造・輸入数量の国内総量が年間 10 トン以下である新規化学物質については、審査の特例として、難分解性ではあるが高蓄積性ではないと判定されれば、毎年度事前確認を受けることにより、製造・輸入が可能（低生産量新規化学物質）。

※ 届出の免除

- ・ 予定されている取扱方法等から見て環境汚染が生じるおそれがないもの（中間物、閉鎖系等用途、輸出専用品）又は、製造・輸入数量が全国で年間 1 トン以下であるもの（少量新規化学物質）として、製造・輸入者からの届出に基づいて国の事前確認を受けた場合には、上記の届出は不要。
- ・ 試験研究のために、あるいは試薬として新規化学物質を製造・輸入する場合には、上記の届出は不要。

[審査等の流れ]



注)

- ・新規化学物質を扱う場合には、3省の合同審議会（薬事・食品衛生審議会・化学物質審議会・中央環境審議会）の議事（議事録含む）及び化学物質審査シート（試験条件、試験結果等の概要情報を記載）等の資料は非公開。
- ・名称の官報公示については、監視物質として判定を行った場合には遅滞なくその手続を行うが、監視化学物質等に該当しないとされた化学物質（いわゆる白物質）については5年を経過した後に行う。

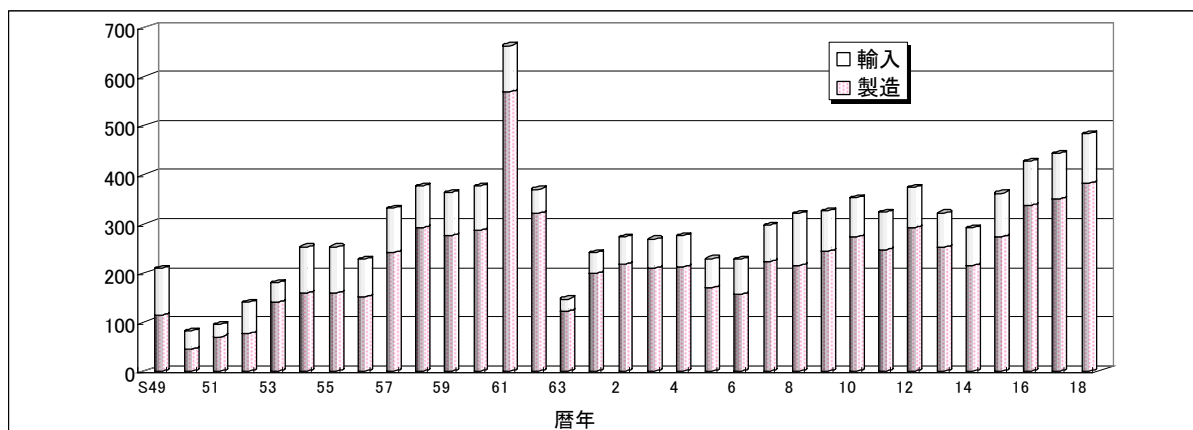
(3) 3省合同審議会におけるハザード評価等に関する主な指摘事項

- ・少量新規の届出について、同一事業者より、一部構造のみ異なる類似物質（アニオン部分・金属イオンが同一で、炭素数が1つだけ異なる等）の届出が複数ある場合等、制度の趣旨から逸脱する懸念がある場合については、注意を払う必要がある。
- ・少量新規の届出については、蓄積性だけでもQSARで確認をすることも一案。
- ・低生産量の特例審査においても、参考として添付されたAmes試験の結果、あるいは濃縮度試験の際のLC50値の参考値等から人健康、又は生態影響に懸念がある物質が見られる場合には、事務局より事業者に対処における注意喚起を伝達すべき。
- ・蓄積性試験の結果、BCFが5000倍には満たないものの、可食部以外の特定部位（内臓等）に高濃度で蓄積が見られる場合には、注意を払う必要がある。低生産量の審査の特例においても、生態影響の確認の必要性等について検討すべき。
- ・ガス状の物質について、水中での評価（生分解試験など）を基本としているが、大気中残留性が明らかに長い物質もある。用途の確認も含めて、どのように評価を行うのが適当か、検討が必要。
- ・生態毒性試験において、試験物質が難水溶性の物質はLC50値と対水溶解度との比較が重要になるが、溶解度は測定法が決まっておらず、また純水の場合と試験液とでは大きな差が見られることもある。溶解度の取扱いについて、検討が必要。
- ・生態毒性試験において、水系の生物による試験のため、難水溶性の物質であれば生態影響の懸念が低いとされがちであるが、底質に生息する生物への影響も考慮すべき。

2. 化審法の新規物質審査の実績

- 我が国で新規化学物質を製造又は輸入しようとする者は、あらかじめ新規化学物質の届出が必要であり、新規化学物質の届出件数は年間約 480 件程度でここ数年にわたって増加傾向にある。
- その内訳は、平成 15 年の法改正で新たに設けられた年間 10 トン以内の製造・輸入に対する「低生産量の申出」（年間の国内製造・輸入 10 トン以下の新規化学物質に対する特例制度）がなされたものが全体の約半数を占めており、また、新規届出物質（低生産量の申出を除く。）のうち約 70%がポリマー（高分子）となっている。
- 年間の国内製造・輸入 1 トン以下の新規化学物質については、リスクの懸念が小さいと考えられることから、通常の新規化学物質の届出の除外（少量新規化学物質としての確認）となっている。なお、少量新規化学物質の申出件数は、年間約 2 万件であるが、その 8 割以上の物質については、1 者による申請となっている。

（1）新規化学物質届出件数の推移（少量新規化学物質及び中間物等を除く）



※) 前回改正法施行後の判定の実績

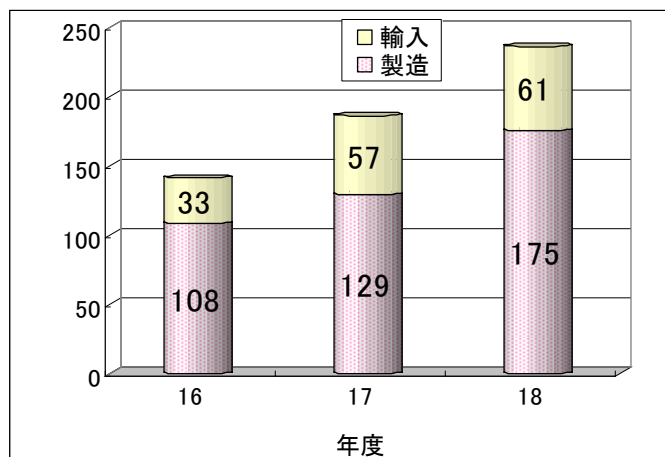
	16年度	17年度	18年度	19年度
第二種監視化学物質	10	10	13	25
第三種監視化学物質	5	10	4	15
二監かつ三監(数字は上記の内数)	4	7	4	11
二監・三監でない(*)	184	168	210	272
低生産量(難分解であり高濃縮でない)	143	137	133	143
合計	338	318	356	444

(*) 二監・三監でないとは判定された物質の内訳

	16年度	17年度	18年度	19年度
分解度試験のみ(良分解性)	24	14	19	17
スクリーニング毒性等試験(一定の毒性なし)	19	18	16	28
高分子フロースキーム	141	136	175	227

(2) 低生産量新規化学物質に対する審査の特例

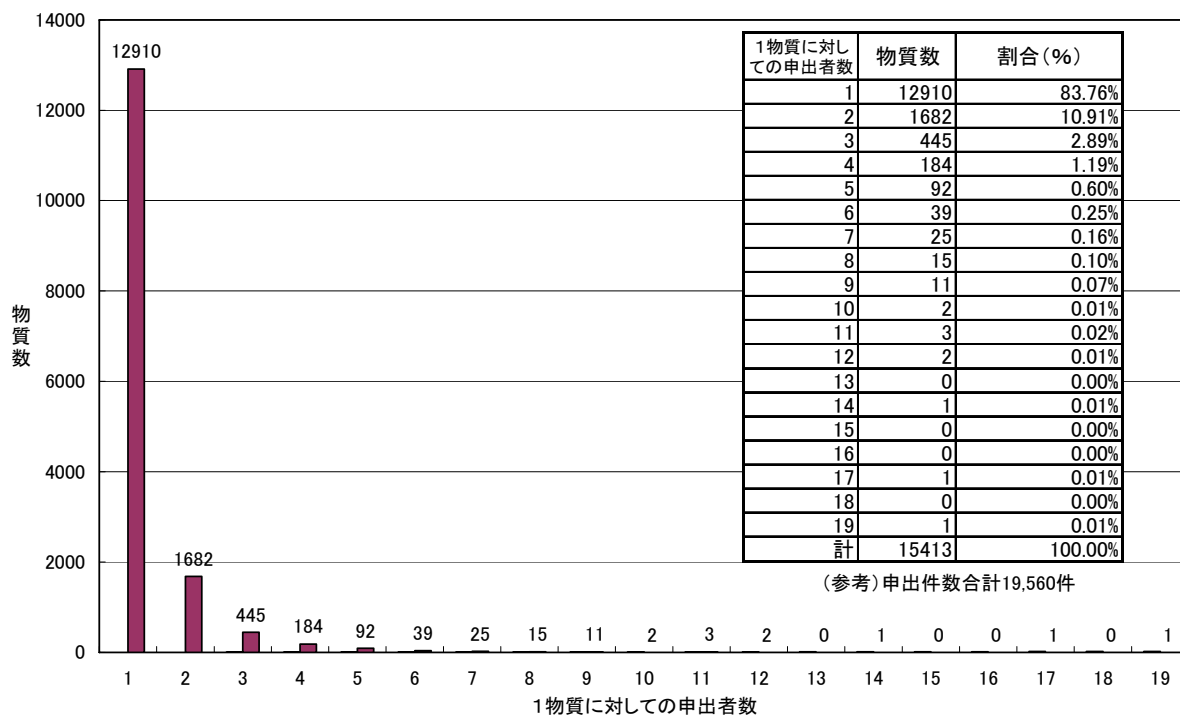
製造・輸入数量の国内総量が年間10トン以下である新規化学物質の審査については、特例として、難分解性ではあるが高蓄積性ではないと判定されれば、人健康及び生態環境への影響が明らかでない場合でも、毎年度事前確認を受けることにより、製造・輸入が可能となる。



(低生産量新規化学物質の申出件数)

(3) 少量新規化学物質の確認制度

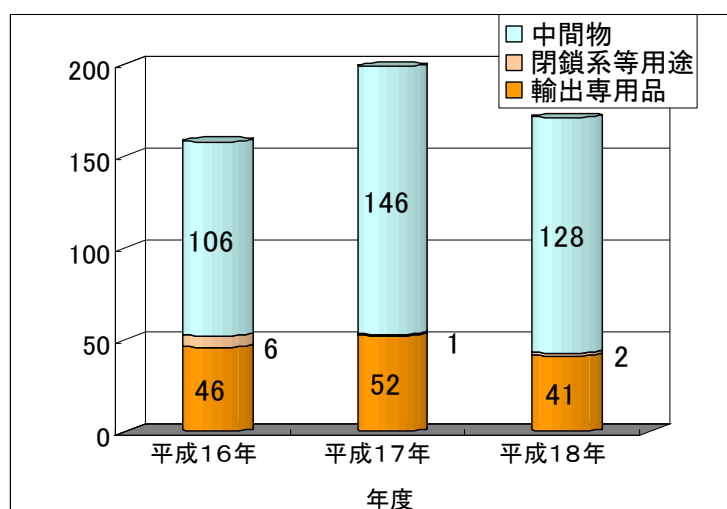
少量新規化学物質の確認制度は、製造・輸入数量が年間で1トン以下であって、既に得られている知見等から判断して、その新規化学物質による環境汚染等のおそれがないものである旨の3大臣の事前確認を年度ごとに受け、その確認に係る数量以下のその新規化学物質を製造・輸入するときは、新規化学物質の届出の対象外とする制度である。なお、申出件数は毎年漸増しており年間約2万件であるが、その8割以上は1物質につき1者の申出である。



(平成19年度少量新規化学物質の申出に係る状況)

(4) 中間物等の確認制度

中間物等の確認制度は、その新規化学物質に関して予定されている取扱いの方法等からみてその新規化学物質による環境の汚染が生じるおそれがない、中間物、閉鎖系等用途及び輸出専用品（中間物等）に該当する旨の3大臣の事前確認を受け、その確認を受けたところに従ってその新規化学物質を製造・輸入するときは、新規化学物質の届出の対象外とする制度であり、平成15年の法改正により創設された。年間約200件の申出が行われている。



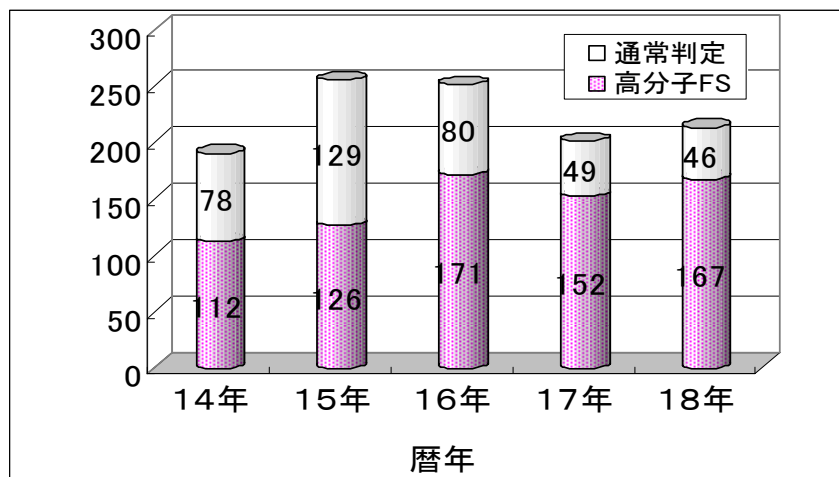
(中間物等の申出件数)

※) 立入検査の実施について

- ・少量新規化学物質、中間物等及び低生産量化学物質に対しては、事前の確認のとおり製造等が行われていることを担保する措置として、3省による製造・輸入事業者への立入検査の実施が認められている。
- ・平成18年以降、これまでの実績は、45件（平成20年5月29日現在）となっている。

(5) 高分子フロースキーム

新規化学物質のうち平均分子量1,000以上で分子量分布を有し、溶解度、融点等が明瞭でない等の特色を有することが確認される高分子化学物質については、通常の分解度試験や濃縮度試験によらず、自然環境中での安定性を調べる安定性試験と生体内への取り込み可能性を評価する溶解度試験の結果によりハザード評価を行う高分子フロースキームがある。



(難分解の新規届出物質（低生産量除く）のうち高分子フロースキームにより判定された数)

3. 我が国でのQ S A Rの開発状況

- 分解性及び蓄積性のQ S A Rについては、(財)化学物質評価研究機構が開発し、N I T Eが検証を行ったプログラムが開発完了しており、(財)化学物質評価研究機構のホームページにおいて、「化学物質特性予測システム」として無償で公開されている。(通称：CERIモデル)
- 分解性モデル・蓄積性モデルとも、O E C Dが定める(Q) S A Rバリデーション原則に従って開発が行われており、蓄積性モデルについては、今後O E C Dが公開しているQ S A Rツールボックスに提供する方向で検討が行われている。
- 人毒性については、A m e sと染色体試験等に関し、国立医薬品食品衛生研究所において研究が進められてきており、また、N E D OによるN I T Eへの委託事業として、既知の情報及び新たな知見を基にした有害性の評価支援システムを構築することとしている。
- 生態毒性については、国立環境研究所及び大分大学により予測プログラムが開発され、Web試用版が既に公開されている。将来的には、Q S A Rツールボックスに提供する方向で、更にモデルの改良が進められている。(通称：KATEモデル)

(1) 分解性Q S A R

分解性を予測するモデルとしては、ブルガリアのブルガス大学が開発し市販している CATABOL や米国 E P A で利用されている BIOWIN が知られているが、我が国では化審法分解度試験の条件に設定した生分解性予測モデルを(財)化学物質評価研究機構が中心となって開発した CERI モデルがある。CERI モデルは、骨格構造と部分構造の組み合わせによる分類が特徴である。新規化学物質 1539 物質をサンプルとして、これらのモデルによる予測を行うと、それぞれのモデルの特徴に応じて的中率に差異が生じることが分かる。

生分解 予測モデル	正解予測物質数		失敗予測物質数		的中率 (正解数/ 予測数)
	実測難 予測難	実測易 予測易	実測難 予測易	実測易 予測難	
CERIモデル	930	186	48	121	87%
BIOWIN5	917	241	225	137	76%
BIOWIN6	979	210	163	168	78%
CATABOL	1063	201	93	182	82%

(新規化学物質 1539 物質に対する CERI モデル、BIOWIN5、
BIOWIN6 及び CATABOL の N I T E による検証結果)

(2) 生物濃縮性Q S A R

生物濃縮性を予測するモデルは、同じくブルガス大学の Baseline Model、米国 E P A の BCFWIN と蓄積性 CERI モデルが挙げられる。CERI モデルは、予測対象を構造情報を基に3つの物質群に分類することが特徴である。新規化学物質 921 物質をサンプルとして、これらのモデルによる予

測を行うと、分解性モデルと同様に的中率に差異が生じるが、モデル間のばらつきは比較的小さい。

蓄積性 予測モデル	正解予測物質数		失敗予測物質数		的中率 (正解数 /予測数)
	実測 \geq 千倍 予測 \geq 千倍	実測 $<$ 千倍 予測 $<$ 千倍	実測 \geq 千倍 予測 $<$ 千倍	実測 $<$ 千倍 予測 \geq 千倍	
CERIモデル	13	401	3	66	86%
BCFWIN	19	729	8	130	84%
Baseline Model	15	734	12	107	86%

(新規化学物質 921 物質に対する CERI モデル、BCFWIN
及び Baseline Model の N I T E による検証結果)

なお、分解性 Q S A R、生物濃縮性 Q S A R のいずれも、一般に公開されており、無償で使用が可能である。

(3) 人毒性 Q S A R

化審法のスクリーニング試験として定められているものには、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ame s 試験)、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (染色体試験) と 28 日間反復投与試験がある。

Ame s 試験と染色体試験については、国立医薬品食品衛生研究所において、DEREK、MultiCase、AdmeWorks の 3 つの (Q) S A R モデルを用いた試験結果と予測結果の比較や、試験結果と予測結果が異なる場合における解析等を通じた課題の抽出等を行ってきている。また、複数のモデルを組み合わせるにより、予測結果の一致率や適用率等がどのように変化するか等の検討も実施している。

○ Ame s 試験予測結果

(Q) SAR モデル	解析結果			
	感度	精度	一致率	適用率
DEREK	73.1	88.3	86.4	100.0
Mcase	65.0	91.1	88.0	80.6
Aworks	73.1	69.7	70.1	99.0

○ 染色体試験予測結果

(Q) SAR モデル	解析結果			
	感度	精度	一致率	適用率
DEREK	63.8	74.8	69.9	95.4
Mcase	64.7	89.1	77.4	80.8
Aworks	72.4	60.0	65.7	97.3

- ※) 感度：陽性を陽性と評価する確率
- 精度：陰性を陰性と評価する確率
- 一致率：試験結果と（Q）SAR予測結果が一致する確率
- 適用率：対象とした化学物質のうち予測が可能であったものの割合

また、平成19～23年度にNEDOの研究開発事業としてNITE等において「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」を実施している。

人に対する毒性を既知の周辺情報やそれらから得られる新たな知見を基に、専門家がよりの確、効率よく評価できるような、化学物質の肝臓等への毒性を対象とした有害性評価支援システム統合プラットフォームの構築を目的としている。具体的には、①反復投与毒性予測モデルの開発（化学構造を入力すると、標的臓器・症状やその毒性の強さの範囲が予測可能なモデル）、②代謝知識情報データベースの開発（人及びラットの肝臓における代謝物や代謝経路を関連づける知識情報データベース）、③反復投与毒性知識情報データベースの開発（反復投与毒性データや毒性作用機序等の情報を搭載し、毒性の類推等の判断材料に関する情報を、化学構造上の特徴等から検索できるデータベース）、④有害性評価支援システム統合プラットフォームの開発（上記の反復毒性投与予測モデル、代謝知識情報データベース及び反復投与毒性知識情報データベースを連携し、有害性評価の判断材料となる情報が効率的に取得可能な統合プラットフォームの構築）を目指すこととしている。

（4）生態毒性QSAR

生態毒性を予測するモデルとして、TIMES（ブルガス大学が開発）及びECOSAR（米国EPAが開発）が知られているが、我が国では、国立環境研究所と大分大学による共同研究で開発したKATE（ケイト）モデルがある。KATEは、平成19年7月より3省合同審議会に魚類及び甲殻類の予測結果を参考資料として提出し実績を重ねるとともに、本年1月にWeb試用版を公開している（<http://kate.nies.go.jp/>）。

KATEのアルゴリズムは、米国EPAのECOSARと同様に、部分構造等によるクラス分類を行い、LogPとの単相関による毒性の予測を行うものである。KATEは、約930種類の部分構造を有し、その内の約160種類の部分構造の組み合わせで定義された約70種類のQSARクラスが存在している。クラスごとに毒性値の回帰式があらかじめ用意されており、入力された構造のLogPを回帰式に代入することで毒性値が計算される。

KATEでは、予測を行ったクラスに対して、既知F判定（対象物質の部分構造に未検索構造がある場合のエラー）、LogP判定（対象物質のLogP値が参照物質のLogP上限と下限の間に無い場合のエラー）等のドメイン判定が下される。予測結果の信頼性の判断については、これらの判定が参考になる。これまでの実績では、これらのエラー判定が出ない物質については、実測値とのおおむね良い相関が得られている。