

1. 4 月の情報

1-1. 米国における内分泌かく乱物質の規制動向

特に無し。

1-2. 米国における内分泌かく乱物質の安全性動向

1-2-1. 内分泌学会(ENDO 2019)年会のニュースリリースの講演から 2 件を紹介

① BPA がマウスの概日リズムに影響を与え得ることを示唆する予備的研究結果

3 月 25 日に米国ニューオーリンズでの内分泌学会(ENDO 2019)年会で、カナダのカルガリー大学の Kurrasch 準教授により発表された予備的研究結果によると、BPA は、出生前に BPA に暴露されていた妊娠マウスの仔の概日リズムに悪影響を与えることがあるという。概日リズムに及ぼす影響は BPA に暴露されたマウスで既に観察されている多動性の一因となる要因かもしれないと彼女は指摘した。様々な生物学的プロセスは、24 時間周期で振動を示し、睡眠と活動のパターンにリンクされている、いわゆる概日リズムに結果として結び付く。

本講演によると、Kurrasch 準教授は、妊娠マウスに BPA を加えた食餌を供給した。

その後、仔が生後 12 週の時、科学者は仔の睡眠と活動のパターンがそれらの環境の光と暗闇のパターンの変化にどのように対応するのかをテストした。

パターンは、暗期 12 時間、その後、明期 12 時間で、4 週間とした。その後、次の 4 週間、不規則な光パルスに伴う 24 時間暗期サイクルに変更された。

光パルスは、予期せぬ刺激に対する概日リズムの応答性をテストした。

妊娠中に BPA に暴露された仔は彼らの毎日のパターンと活動のタイミングの変化を示し、かく乱された概日シグナル伝達を示す、と研究をリードしている Deborah Kurrasch は言った。有害影響は、動物が 24 時間暗闇の中に置かれたとき、より顕著であった。

② EDCs は 4 世代にわたってラットに悪影響を与えることがあると示唆する予備的実験結果

同じ会議で、ベルギー、リージュ大学の大学院生 David Lopez Rodriguez は、EDCs は 4 世代にわたってラットに悪影響を与えることがあると示唆する別の研究からの予備的結果を発表した。

BPA 研究と同様に、本講演による研究では、妊娠ラット(F0 ラット)に可塑剤、殺生物剤、UV フィルターを含む 13 の既知の EDCs 混合物を含む食餌を与えた。彼らは仔(F1 ラット)と後続の 2 世代 (F2 および F3 ラット) の仔における有害影響を識別した。

F2 および F3 のラットにおいて、思春期遅発症を含む性的発育に対する影響があったが、F1 ラットにおいては影響はなかった。しかし、たとえば世代を介して伝達されることが知られている行動である仔を舐める時間が少なくなる、F1 ラットの母親のケア活動に対する影響があった。さらに、脳の視床下部領域で、思春期と生殖作用に関与する遺伝子の発現と組織化が影響を受けた。

Lopez Rodriguez 氏は、結果は環境が DNA の組織化の変化-エピジェネティックな変化-を通して遺伝子発現に影響を及ぼし得るという最近の発見と一致した、と述べた。

これらに関して、アメリカ化学評議会(ACC)のスポークスマンは以下のような見解を示した;「使用された方法論の詳細な説明がなく、データにアクセスできないならば、研究が意味のある結果を生産しているかどうか判断できない。科学者がこれまで調査した内分泌活性物質の大半は、内分泌活性の結果として典型的な暴露で健康への有害影響を引き起こすことが実証されていない。」

エンドクリン学会の Kurrasch の講演に関するプレスリリース; <https://www.endocrine.org/news-room/2019/endo-2019---bpa-exposure-during-pregnancy-can-alter-circadian-rhythms>

同学会での Lopez Rodriguez の講演に関するプレスリリース; <https://www.endocrine.org/news-room/2019/endo-2019---endocrine-disruptors-alter-female-reproduction-throughout-multiple-generations>

Kurrasch の講演要旨; <http://files.chemicalwatch.com/Kurrasch%20Nesan%20Abstract.pdf>

Lopez Rodriguez の講演要旨 ; <http://files.chemicalwatch.com/Rodriguez%20Abstract.pdf>

1-3. EUにおける内分泌かく乱作用の規制動向

1-3-1. Echa はオクチル及びノニルフェノールエトキシレート¹の承認申請を大量に扱う作業部会を設置

Echa のリスクアセスメント委員会 (Rac) は、環境内分泌かく乱物質オクチル及びノニルフェノールエトキシレート (OPnEO と NPnEO) に関する 50 以上の承認申請に対して当局自らで準備を進めている。

Echa は 2 月に OPnEO と NPnEO に関する 8 つの承認申請を受け、5 月には 40 以上の申請となると予想している。Rac は、初めて、承認申請を専門に取り扱う作業グループを立ち上げている。

OPnEO と NPnEO は両方とも SVHC (Substances of Very High Concern; 高懸念物質; REACH 規則第 57 条に認可登録すべき物質として指定) で、環境中での内分泌かく乱特性に基づいている。エトキシレートは、下水処理時と環境中で分解し、より毒性の強い SVHC であるノニルフェノール (NP) とオクチルフェノール (OP) を形成する。

申請者を支援するための Q&A 資料で、Rac は、物質が複雑な環境分解挙動をする点を指摘した。最悪の場合として、申請者は環境に放出されたすべての OPnEO または NPnEO が最終的に OP または NP として存在すると仮定すべきである、と Echa は示唆している。

Rac にとっての主な課題は、承認申請者の中には、閾値ベースのアプローチを選択するものがある一方で、他のものは、非閾値ルートに従う、ということである。10 年間、科学者と規制当局は、閾値に基づくリスク評価を内分泌かく乱化学物質 (EDCs) に適用できるかどうかの問題を議論している。つい最近、Ulla Hass と Sofie Christiansen が率いるデンマーク工科大学のチームは、リスク評価はそれら进行评估する際にデフォルトとして非閾値アプローチを使用することを推奨するレポートを公表した。

Rac は、2016 年に公開された欧州委員会の報告書に従っている。報告書は、承認申請者は内分泌かく乱化学物質がそれ以下で有害影響が生じないと予想される閾値を有するかどうかを証明する責任がある、と述べた。「Rac は、評価の妥当性を評価し、この閾値の存在の可能性または閾値がないことを最終的に決定する義務がある」と、報告書は述べた。

Rac は、「出願人は承認申請の目的のために OPnEO と NPnEO が非閾値物質であるとの仮定を選択してもよい」と助言している。文書では、物質に閾値があっても規制目的のための十分な確実性をもってそれを導き出すことは不可能かもしれない、と説明する。「このような状況で、物質は、申請者によって非閾値であると仮定されることができる」と、Rac は追加している。

委員会は、ほとんどの申請者が非閾値ルートを選ぶことを期待している。「それから、それは排出量が本当に最小限に抑えられているかどうかを確認することが問題となる。だから実際には我々は、特に水と土壌、堆積物への排出を防止/最小化するために実施されている対策をみている」と、Rac の議長 Tim Bowmer は述べた。

重要なことは、「問題を解決するために可能な限り排出量を最小限に抑える」ことである、と彼は付け加えた。「我々は、廃棄物の収集の有効性、その廃棄物の処理、そして申請者が最終的に廃水処理プラントに排出する可能性があるものに加えて、汚泥の運命、を見ている。」

また、Rac は、3 月の会合で、以下の 3 つの新しい制限提案は類似性があることで合意した:

- ・ホルムアルデヒド及びホルムアルデヒド放出剤;
- ・シロキサ D4、D5、D6;
- ・意図的に追加されたマイクロプラスチック。

ホルムアルデヒドに対して、Echa は試験室の空気中に 0.124 mg/m³以上の濃度でガスを放出するすべての物品の上市または使用を制限することを提案する。

シロキサン D4、D5、D6 は、昨年 6 月に、持続性、生体内蓄積性及び毒性(PBT) 特性に基づく非常に高い懸念物質 SVHC の候補リストに追加された。

洗い流し化粧品中の D4 と D5 の制限は、2018 年 1 月 30 日に発効され、2020 年 1 月から適用される。

ただし、化粧品中の D4、D5、D6 の広い分散的な使用は、Echa の REACH 附属書 XV レポートによると、依然として放出の主要な排出源である。

マイクロプラスチックについては、「ナノ材料に係る諸外国の規制動向及び安全性情報に関する情報収集」-4 月分(2019/4 JFE テクノリサーチ; 経済産業省化学物質管理課委託)の 1-5-2.を参照されたい。

制限提案に関するパブリックコンサルテーションは 9 月に終了する。

デンマーク工科大学の報告書;http://www.cend.dk/files/ED_Risk_report-final-2019.pdf

欧州委員会の報告書;<https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2016/EN/COM-2016-814-F1-EN-MAIN-PART-1.PDF>

Rac Q&A paper;

https://echa.europa.eu/documents/10162/13637/npneo_and_opneo_for_agreement_final_en.pdf/026cbafc-6580-1726-27f3-476d05fbee0

ホルムアルデヒドに関する制限提案;<https://echa.europa.eu/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e182439477>

D4, D5, D6 に関する制限提案;

https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/rest_d4d5d6_axvreport_en.pdf/c4463b07-79a3-7abe-b7a7-5c816e45bb98

マイクロプラスチックに関する制限提案;<https://echa.europa.eu/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e18244cd73>

1-3-2. Echa、レゾルシノールの再評価の明確化を求める

レゾルシノール タスクフォースの Counsel acting (代理弁護士) は、物質が他の加盟国によって評価されることを許可する決定に関して法的な明快さを求めて Echa に手紙を書いた。

2017 年に、フィンランドは、コミュニティローリングアクションプラン (Corap) の下で評価を終了し、それが潜在的な内分泌かく乱化学物質である懸念があると調査した。

その結論で、フィンランド安全化学物質庁 (Tukes) は、レゾルシノールが甲状腺機能に影響を与える可能性があることを確認したが、それ以上の試験データを求めないことを決定した。Tukes は、利用可能な試験方法では価値のある追加情報が得られないだろうと、考えた。

代わりに、Tukes は、レゾルシノールが同等の懸念のある物質とみなされ、それにより REACH の下での制限が提案されることができかどうかの決定を助けるために、リスク管理オプション分析(RMOA)を選択した。

しかし、今月、この物質の環境中での内分泌かく乱特性を再検討するフランスの提案が、更新されたコミュニティローリングアクションプラン (Corap) に追加された。

3 月 21 日の声明で、レゾルシノールタスクフォースは、「レゾルシノールを再度組込む場合の法的根拠も法的メリットもさらに説明されてきていない」ことに失望した、と述べた。

グループのために行動する弁護士から Echa への最近の手紙にもかかわらず、これはこのような明確化を求めている、と付け加えた。

フランスによって公表された正当化文書は、2月のEchaの加盟国委員会(MSC)会議で既に提出された「議論に追加されるとは思えない」、と声明では述べている。それは「このような例外的な動きをサポートするために必要な証拠を提供するにははるかに及ばないままである」。

なぜ拡張された物質評価を監督するための責任がフィンランドに留まるのではなくフランスに切り替わるのか、それは不明である、とグループは付け加えた。「これは、既存の物質評価が再開されたか、または新しい評価が開始されているかという質問を提起する。これらは、法的な観点から判断するための重要事項である。」

タスクフォースは、如何なる識別されたデータギャップをも埋めるために作業を依頼する準備ができている、と述べた。しかし、このようなコミットメントは信頼性の高い試験プロトコルに依存されなければならない、と付け加えた。「任意の結果の妥当性を損なうかもしれない現行 Lagda [両生類幼虫の成長と発育試験] 研究プロトコルには、結果の妥当性をあやうくする可能性のある要素があり、これらは不必要な動物試験を避けるために決定を下す前に考慮される必要があるだろう。」

レゾルシノールは染毛剤や化粧品に低レベルで使用されているが、その主な用途はタイヤや、難燃剤、工業用染料などの化学品の物質の工業用中間体として、である。それはEUで製造されておらず、10,000-20,000トン/年の量で輸入されている。

Echaの意見

2月6日に採択されたMSCの見解は、フランスは「正当化文書に記載されている状況の変化」により、同じ内分泌かく乱の懸念から、その物質がCorap再評価(再挿入)されるように要求した、と述べた。

委員会は、内分泌かく乱化学物質の評価と規制はフランス当局の優先事項である、と指摘した。MSCは、「どんな措置もある加盟国による物質評価の下で取られる必要がないという結論は、その物質の入手可能な情報に変更されていないとしても、その物質をCorapに再挿入(評価)するように要求することを妨げるものではない。」と述べた。

フィンランドは決定草案を発表していないので、フランスは、「[物質評価]プロセスにおいて、フィンランドの評価に(改訂提案を使用して)正式に反応するための機会がなかった。」
EchaはChemical Watch誌に、まだレゾルシノールタスクフォースの手紙への返事はない、と言った。

レゾルシノール タスクフォースのステートメント;

<http://files.chemicalwatch.com/RTF%20Press%20Release%20on%202019%20CoRAP%20Finalisation%20-%2021-03-19%20%20%282%29.pdf>

フランス Corap の正当化文書;http://files.chemicalwatch.com/corap_justification_203-585-2_fr_12086_en.pdf

1-4. EUにおける内分泌かく乱物質の安全性動向

1-4-1. Horizon 2020 プロジェクト EDC -MixRisk は、混合物のリスクを評価する簡単な方法を提供する一プロセスを単純化するための「重要なステップ」となる

EU Horizon 2020 資金供給プロジェクト EDC -MixRisk は、人口の大部分に関連する少数の化学物質混合物を特定し、それは、混合物のリスクを評価する簡単な方法を提供することができる。

EDC-MixRisk 政策概要(policy brief)は、「これは、異なる混合物のすべての可能な組み合わせを試験することは不可能なので、前進への重要な一歩である」と述べる。

研究プロジェクトは、2019年1月で終了した。スウェーデン、ストックホルムのカロリンスカ研究所のAke Bergmanによってコーディネートされたプロジェクトは、子どもの健康と発育に対する疑わしい内分泌かく乱化学物質(EDCs)の混合物への出生前暴露の影響を調べた。

EDC-MixRisk は、「実際の」EDC 混合物を特定し、試験した。スウェーデンの環境の長期的な変化を扱った母子、喘息とアレルギー(Selma) 研究からの疫学データを用いて、研究者は実際の暴露を模倣する参照混合物を作成した。それから、彼らは成長と代謝、神経発達と性的発達の観点から潜在的な有害影響のために細胞と動物モデルでそれらを試験した。

結果は、単一の化学物質の評価が 1 から 10 倍、混合物のリスクを過小評価している可能性があること、を示唆する。

重要なこととして、プロジェクトは、80%の女性が参照混合物に類似する実際の混合物に暴露されていることを発見した。

政策概要は、プロジェクトの方法が「より信頼性の高い経験的な情報を提供し、実際の生活シナリオをよりよく反映することによって、より関連性のあるリスク評価と管理に大きく貢献できるだろう」と、示唆する。

EDC-MixRisk は、2019 年 3 月 26 日にブリュッセルで開催されたワークショップ「化学物質カクテル挑戦」の一部としてその政策概要を発表した。ワークショップは、EuroMix プロジェクトと共同で開催された。

プロジェクトのプレスリリース;<https://edcmixrisk.ki.se/2019/03/26/press-release-health-risks-associated-with-mixtures-of-man-made-chemicals-are-underestimated/>

プロジェクトの政策概要;<https://edcmixrisk.ki.se/wp-content/uploads/sites/34/2019/03/Policy-Brief-EDC-MixRisk-PRINTED-190322.pdf>

EDC-MixRisk プロジェクト;<https://edcmixrisk.ki.se/>

1-5. 国際機関における内分泌かく乱作用の規制動向

1-5-1. BPS は前立腺に影響を与える可能性がある、とげっ歯類の研究が示唆している

ブラジルの研究者らの、げっ歯類の研究によると、ビスフェノール S (BPS) は前立腺の内分泌かく乱化学物質として作用する可能性がある。

BPS は、BPA の最も安価な代替品であり、BPA は、生殖毒性であるために、非常に高い懸念のある物質の候補リストに記載されている。また、BPS は、人の健康と環境におそらく深刻な影響を引き起こす内分泌かく乱作用がある。

その結果、EU の製紙メーカーは、2016 年の制限に従って感熱紙において BPA をますます BPS に置き換えており、それは 2020 年に施行される。

「これらのビスフェノールの類似体の無秩序な生産は、環境中へのこれらの化合物の大規模な放出を促進し、健康に対するこれらの物質の影響の知識はまだ非常に乏しい」と、ブラジルの研究者らは雑誌 *Reproductive Toxicology* で書いた。

ブラジルのゴイアス連邦大学の Fernanda Cristina Alcantara Santos が率いる研究者らは、40 µg/kg/日の用量で、28 日間 BPS にスナネズミを暴露させた後、BPS と BPA 投与スナネズミの前立腺を調査した研究結果を報告した。

研究によれば、両方のタイプのビスフェノールの暴露がテストステロンまたはエストロジールの血清レベルに変化を引き起こさなかったことを示した。形態学的には、女性の前立腺に対する BPS および BPA の効果は類似しており、前立腺組織区画の変化、腺過形成、アンドロゲンおよびエストロゲン α の上方制御ならびに細胞増殖の増加を含んでいた。男性では、前立腺が BPS 群でより顕著な形態学的変化および増殖性異常を示したため、BPS および BPA は異なる効果を促進した。したがって、この研究は、BPS が男性および女性のスナネズミの前立腺において内分泌かく乱を引き起こしたことを示した。

2015 年の見解で、Echa のリスク評価委員会 (Rac) は、BPS は「BPA と同じ多くの健康有害作用があると疑われる」と、述べた。

ベルギーは、BPS を潜在的な内分泌かく乱物質と、疑わしい CMR (発がん性、変異原性、生殖毒性) 物質として評価している。

雑誌 Reproductive Toxicology の論文要旨；

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623818305239?dgcid=raven_sd_via_email

1-6. 頻出略語一覧

1-6-1. 米国

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
ACC	American Chemistry Council	米国化学工業協会	業界団体
ACS	American Chemical Society	米国化学会	業界団体
CDC	Center for Disease Control and Prevention	疾病予防管理センター	政府機関
CPSC	Consumer Product Safety Commission	消費者製品安全委員会	政府機関
DHHS	Department Health and Human Services	保健社会福祉省	政府機関
EDF	Environmental Defense Fund	環境防衛基金	環境団体
EDSP	Endocrine Disruptor Screening Program	内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム	政策
EPA	Environmental Protection Agency	環境保護庁	政府機関
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局	政府機関
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	連邦殺虫剤殺菌剤殺鼠剤法	政策
NIH	National Institutes of Health	国立衛生研究所	政府機関
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health	国立労働安全衛生研究所	政府機関
NIST	National Institute of Standards and Technology	国立標準技術局	政府機関
NNI	National Nanotechnology Initiative	国家ナノテク・イニシアティブ	政策
NRDC	Natural Resources Defense Council	天然資源防衛協議会	環境団体
NSF	National Science Foundation	国立科学財団	政府機関
OMB	Office of Management and Budget	行政管理予算局	政府機関
OPPT	Office of Pollution Prevention and Toxics	汚染防止有害物質局(EPA)	政府機関
OSHA	Occupational Safety and Health Administration	労働安全衛生局	政府機関
RCC	Canada-United States Regulatory Cooperation Council	米加規制協力会議	政府機関
SNUR	Significant New Use Rules	重要新規利用規則	政策
SOCMA	Society of Chemical Manufacturers and Affiliates	化学品製造者・関連業者協会(前・合成有機化学品製造者協会)	業界団体
TSCA	Toxic Substances Control Act	有害物質規制法	政策

1-6-2. EU

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail	フランス食品環境労働衛生安全庁	政府機関
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin	ドイツ連邦労働安全衛生研究所	政府機関
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung	ドイツ連邦リスク評価研究所	政府機関
Cefic	European Chemicals Industry Council	欧州化学工業連盟	業界団体
Danish EPA (DEPA)	Environmental Protection Agency/Miljøstyrelsen	デンマーク環境保護庁	政府機関

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
Defra	Department for Environment, Food and Rural Affairs	英国環境・食料・農村地域省	政府機関
DG SANCO	Health & Consumer Protection Directorate-Genera	健康消費者保護総局	EU
ECHA	European Chemicals Agency	欧州化学品庁	EU
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関	EU
ENVI	Committee on the Environment, Public Health and Food Safety	環境公衆衛生食品安全委員会 (簡略に「環境委員会」ともいう)	欧州議会委員会
HSE	Health and Safety Executive	英国安全衛生庁	政府機関
JRC	Joint Research Centre	共同研究センター	EU
MEEM	Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer	フランス、環境・エネルギー・海洋省	政府機関
NIA	Nanotechnology Industries Association	ナノテク工業協会	業界団体
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals	化学物質の登録、評価、認可および制限に関する規則	政策
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	オランダ国立公衆衛生環境研究所	政府機関
RoHS	Restriction of Hazardous Substances Directive	電気・電子機器における特定有害物質の使用制限指令	政策
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety	消費者安全科学委員会	EU
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks	新興及び新たに特定された健康リスクに関する科学委員会	EU
SCHER	Scientific Committee on Health and Environmental Risks	保健環境リスク科学委員会	EU
SCoPAFF	Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed	植物・動物・食品・飼料に関する常任委員会	政府機関
UBA	Umweltbundesamt:	ドイツ連邦環境庁	政府機関

1-6-3. その他諸国・国際機関

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority	オーストラリア農薬・動物医薬品局	政府機関
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関	国際機関
FoE	Friends of the Earth	フレンズ・オブ・アース	環境団体
GHS	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	政策
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際がん研究機関	国際機関
ICCA	International Council of Chemical Associations	国際化学工業協会協議会	業界団体
ISO	International Organization for Standardization	国際標準機構	国際機関
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構	国際機関
SAICM	Strategic Approach to International Chemicals Management	国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ	政策

略語	現地語正式名称	日本語名称	分類
UNEP	United Nations Environment Programme	国連環境計画	国際機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関	国際機関
WNT	Working Group of the National Coordinators of the Test Guidelines Programme	テストガイドライン・プログラムのナショナル・コーディネーター作業部会	国際機関
WPMN	Working Party on Manufactured Nanomaterials	工業ナノ材料作業部会 (OECD)	国際機関
UNITAR	United Nations Institute for Training and Research	国連訓練調査研究所	国際機関