化審法と安全性試験の概要

樽 木 正 範

Overview of the Chemical Substances Control Law and of Test Methods for Chemical Safety

Masanori TARUKI (Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan 1-4-25 Koraku, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0004, Japan) taruki-masanori@cbc.ceri.jp

The Chemical Substances Control Law (CSCL) in Japan was enacted in 1973 to prevent environmental pollution by chemical substances. Since then, the CSCL has played an important role in managing many chemical substances developed and used in Japan. The CSCL requires various hazard information of new chemical substances (in other words, results of safety tests) before manufacturing or importing them. This review article describes the purpose, background and system of the CSCL, and the safety test methods to apply for new chemical substances.

(Received on January 22, 2020)

Key Words : Chemical Substances Control Law, CSCL, OECD Test Guidelines

1. は じ め に

アメリカ化学会が発行するChemical Abstracts誌において化合物番号(CAS登録番号)が付与された物質は2億種類以上にのぼる。現代社会において、われわれが無数の化学物質の恩恵を受けながら、生活を営んでいることは疑いようがない。化学物質はわれわれに大きな恩恵をもたらす一方で環境汚染の原因となる可能性を有している。現在、世界各国において、化学物質による環境汚染を防ぐための規制(化学物質管理規制)が設けられている。日本では化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)がこれに該当する。本稿では、化審法の目的・背景、体系、新規化学物質の申請に必要な安全性試験について解説する¹⁻³⁾。

2. 化審法制定の背景と目的

1968年(昭和43年)、難分解性・高濃縮性・長期毒性を有するポリ塩化ビフェニル(PCB)を原因物質とするカネミ油症事件が起こった。この事件を契機として、化学物質

による環境汚染(公害問題)の防止を目的とした化審法が1973年(昭和48年)に制定された。これに伴い化審法制定後に開発された化学物質(新規化学物質)について、上市前にPCB類似の性状を有しているか否かの審査を行い、安全性の確認を受けた後に製造・輸入できるという事前確認制度が導入された。当時は世界に先駆けた画期的な制度であった。以後、数回の化審法改正(見直し)が実施され、現在では生分解性・濃縮性・人毒性のみならず、環境生物への影響評価やリスク評価を考慮した審査制度となっている。

樽木 正範；(一財)化学物質評価研究機構 化学物質安全センター 営業企画部 営業企画第一課(〒112-0004 東京都文京区後楽1-4-25 日教販ビル7F) 2003年、弘前大学大学院理学研究科修了。同年、化学物質評価研究機構入構、現在に至る。専門は、生分解性試験、分析化学、化学物質管理規制(化審法など)。

図1 化審法とその他の国内法規制⁴⁾

3. 規制対象の化学物質

化審法の規制対象となる「化学物質」は製品ではなく、元素又は化合物に化学反応を起こさせることにより得られる化合物（一般的な工業化学品）であり、化審法と同等以上に厳しい法律で規制される医薬品や農薬等は対象外となる（図1）。

4. 化 審 法 の 体 系

化審法は「新規化学物質の事前審査」、「上市後の化学物質の継続的な管理処置」、「化学物質の性状等（分解性、蓄積性、毒性、環境中での残留状況）に応じた規制及び措置」の3つの部分から構成される（表1）。上市前の事前審査及び上市後の継続的な管理・規制は、化学物質による環境汚染を防止する上で非常に重要と考える（図2）。

表1 化審法の構成概要

新規化学物質の事前審査	・新たに製造・輸入される化学物質に対する事前審査制度
上市後の化学物質の継続的な管理処置	・製造・輸入数量の把握（事後届出）、有害性情報の報告等に基づくリスク評価
化学物質の性状等（分解性、蓄積性、毒性、環境中での残留状況）に応じた規制及び措置	・性状に応じて「第一種特定化学物質」等に指定 ・製造・輸入数量の把握、有害性調査指示、製造・輸入許可、使用制限等

図2 化審法の体系イメージ⁵⁾

表2 新規化学物質の事前審査（届出・申出）

種類	製造・輸入数量の上限	届出に必要な情報及び資料		受付頻度
		有害性情報	その他	
通常新規の届出	なし	分解性、蓄積性、人健康・生態影響	用途、製造・輸入予定数量等	10回／年度
低生産量新規の届出(申出)	各社10t [※]	分解性、蓄積性（あれば人健康・生態影響も）	用途、製造・輸入予定数量等	13回／年度
少量新規の申出	各社1t [※]	不要	用途、製造・輸入予定数量等	10回／年度
中間物等の申出	なし	不要	取扱い方法・施設設備状況を示す図面等	随時
低懸念高分子化合物の申出	なし	分子量・物理化学的安定性データなど	用途、製造・輸入予定数量等	随時

※複数社申出の場合は、用途に応じた排出係数を乗じた環境排出量の全国総量となる。その、規制当局から数量調整される可能性がある。

4.1 新規化学物質の事前審査制度について

化審法は経済産業省、厚生労働省及び環境省の三省共管法である。新規化学物質については、日本国内での製造又は輸入を開始する前に、事業者から三省に対して届出が必要となる。表2に示したように通常新規及び低生産量新規の届出（申出）については、有害性情報（安全性試験結果）の提出が必要であり、提出された試験データを基に専門家による審査が行われ、規制の対象に該当するか否かの判定がなされる。一方、低懸念高分子化合物の申出については、前述と同様に有害性情報の提出は必要だが、専門家による審査は行われず、経済産業省による確認のみとなる。また、少量新規及び中間物等では有害性情報の提出は不要である。有害性情報以外の資料として、製造・輸入数量に上限がある低生産量新規及び少量新規については、環境排出量の推計のために用途証明書の提出が求められる。中間物等については、環境汚染を生じるおそれがないことを確認するために、取扱い方法及び設備・施設の状況を示す図面などの提出を求められる。

4.2 上市後の化学物質の継続的な管理処置

図2に示したように既存化学物質（化審法制定前に上市されていた物質）を含む「一般化学物質」について、一定数量以上の製造・輸入数量を行った事業者は製造数量等の届出義務を課している。この届出情報を基に、国はリスク評価を優先的に行う物質である「優先評価化学物質」を指定する。優先評価化学物質のリスク評価のために必要な情報を収集できるよう、製造・輸入数量（実績）等の届出、事業者間の情報提供、有害性情報の報告、取扱いの状況に関する報告等に係る規定が設けられている。リスク評価の結果に基づき、必要に応じて第二種特定化学物質等に指定し、所定の規制が講じられる（図3）。リスク評価は、長期毒性のデータを得ていない段階での「リスク評価（一次）」と、有害性調査指示等により得た長期毒性のデータを用い

図3 リスク評価のフロー⁶⁾

る「リスク評価(二次)」に分かれている。さらにリスク評価(一次)は、優先順位付けを行う「評価I」、取扱い情報の報告を求めるべき用途について判断するための「評価II」、取扱い情報や追加モニタリングデータ等も用いて有害性調査指示について判断するための「評価III」に分かれている。2019年1月1日時点で「優先評価化学物質」は208物質あり、リスク評価(一次)の評価I～IIIが実施されている。この時点でリスク評価によって「優先評価化学物質」の指定を取り消された事例はあるが、「優先評価化学物質」から「第二種特定化学物質」に指定された事例はない。

なお、リスク評価を行う必要がないものとして三省により指定された物質を「届出不要物質」と呼ぶ。これらはリスト化されWeb上で公開されている。高分子化合物の場合、後述する高分子フロッスキーム試験を実施し、得られた一定の条件を満たす結果を経済産業省に提出し前述のリストに追加されれば、一般化学物質の届出は不要となる。

4.3 化学物質の性状等に応じた規制及び措置

化審法では、化学物質の性状等(分解性、蓄積性、毒性、環境中での残留状況)に応じた規制がなされる。例えば、難分解性、高蓄積性及び長期毒性又は高次捕食動物への慢性毒性を有する化学物質である「第一種特定化学物質」の場合、製造・輸入の原則禁止、使用制限、輸入制限や第一種特定化学物質取扱い事業者に対する基準適合義務及び表示義務等が規定されている。

5. 新規化学物質の届出に必要な試験

化審法における化学物質の安全性を評価するための試験方法は、「新規化学物質等に係る試験の方法について」に示されている。高分子フロッスキーム試験以外はOECDテストガイドライン(TG)に基づいた試験である。図4に示したとおり、分解度試験の結果及び製造・輸入量に応じて、それ以降に必要な試験(後続試験)が決まる。なお、本稿の読者の多くはゴムに携わる方々なので、以降、高分子化合物に着目して試験方法を説明したい。

図4 安全性評価試験の流れ

図5 高分子フロッスキーム試験

5.1 高分子フロッスキーム

下に示す化審法における高分子化合物の定義に合致する化合物であり、分子量1,000未満成分(低分子量成分)の含有率が規定値未満の物質であれば、高分子フロッスキーム試験を適用できる。

＜高分子化合物の定義＞

- ・一種類以上の単量体単位の変鎖により生成する分子の集合から構成
- ・三変鎖以上の分子の合計重量が全体の50%以上を占める
- ・同一分子量の分子の合計重量が全体の50%未満
- ・数平均分子量が1,000以上

高分子フロッスキーム試験は、分子量分布測定、安定性試験及び溶解性試験の3つで構成されており、分解性及び蓄積性に相当する評価を簡易的に行う(図5)。さらに、人健康影響及び生態毒性については、高分子化合物中の官能基及び水溶解性等により判断される。

なお、低分子量成分の含有率が1%以下の場合は高分子フロッスキーム試験結果のみを用いて申請可能であるが、低分子量成分の含有率が1%～概ね10%未満の場合は、高分子フロッスキーム試験に加えて低分子量成分を対象とした蓄積性評価のための濃縮度試験の結果が必要となる。一方、低分子量成分の含有率が10%を超える場合は、高分子フロッスキーム試験を適用できなくなり、低分子量化合物と

図6 分解度試験の概要

同様に後述の分解性や蓄積性等の評価が必要となる。

5.2 分解度試験

分解度試験は、化学物質が環境中に放出されたとき自然的作用（主に微生物の作用）により変化を受けるか否かを評価する試験である。OECD TG301C又は301Fに相当する。

試験の概要について説明する（図6）。試験液に被験物質及び植種源（微生物源）である活性汚泥を添加し28日間培養する。その間の生物化学的酸素消費量（BOD）を測定し、生分解の程度を評価する。また、培養終了時に試験液中の被験物質の定量分析を実施し、必要に応じて生成した変化物についても定量的又は定性的な分析を行う。

分解度試験の結果、BODによる分解度が60%以上であり、被験物質及び変化物が残留していないことが示されれば「良分解性」と判定される。「良分解性」の判定が得られた場合は、環境中で速やかに生分解される物質と見なされ、濃縮度試験等の後続試験による評価は不要となる。一方、分解度試験において被験物質又は変化物が残留した場合は、原則として残留した個別の成分について後続試験による評価が必要となる。単一の低分子化合物であれば、生分解の程度や変化の状況を解釈しやすい結果が得られることが比較的に多い。一方、分子量分布を持つ複雑な反応生成物や高分子化合物では被験物質そのものの構造が特定できないこともあるため、分解度試験において変化物が生じた場合、その同定や定量評価が難しい場合がある。

5.3 濃縮度試験

濃縮度試験は、魚体内への化学物質の濃縮性を評価するための試験である。濃縮度試験には大きく2種類の試験法がある。水暴露法と水への溶解性が極めて低い化学物質に適用可能な餌暴露法である。これらはOECD TG305に相当する。

餌暴露法は2018年4月より化審法に導入された比較的に新しい試験法であるため、ここでは化審法において長年の実績がある水暴露法について概要を説明する（図7）。試験魚としては主にコイを用いる。水溶解度以下かつ試験魚に毒性影響を与えない被験物質濃度に設定した試験水中で試験魚を飼育し、経時的に試験水及び試験魚中の被験物質濃度を測定する。得られた測定値から試験水中の被験物質濃度に対する魚体中の被験物質濃度の比である濃縮倍率

図7 濃縮度試験（水暴露法）の概要

(BCF) を求める。試験期間（暴露期間）は28日間又はBCFが定常状態に達するまで最長60日間である。原則、BCFが5,000 L/kg以上である場合、「高濃縮性」と判定される。分子量800以上の物質（ただし、ハロゲン元素を二個以上含む化合物では分子量1,000以上）は生体内へ取り込まれないため、「高濃縮性ではない」と判定される。多数の成分を含む反応生成物や高分子化合物では、原則、分子量800又は1,000未満の成分ごとにBCFを求めることになるため、分析検討や結果の解析に時間を要する場合がある。

なお、化学物質のオクタノール／水分配係数（Pow）の対数値（log Pow）とBCFには相関があるため、log Pow値が3.5未満の場合は「高濃縮性ではない」と評価される。したがって、濃縮度試験の代替としてPow試験（OECD TG107又は117）を実施するケースもある。なお、反応生成物や高分子化合物の場合、通常、Pow試験の適用は難しい。

5.4 スクリーニング毒性試験

5.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）

Ames試験は変異原性試験の1つで、特定のアミノ酸がないと増殖できない細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）の遺伝子に化学物質が作用して変異が生じるかを確認する試験である（図8）。OECD TG471に相当する。被験物質を暴露した試験区の復帰突然変異コロニー数をカウントし、陰性対照区と比較する。試験区のコロニー数が陰性対照区の2倍以上の場合は「陽性」、2倍未満の場合は「陰性」と判定される。また、被験物質重量1 mg当たりのコロニー増加数

図8 Ames試験の概要

である比活性値が1,000 rev/mg以上である場合は「強い陽性」と判定される。

5.4.2 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

染色体異常試験は変異原性試験の1つで、化学物質を哺乳類の細胞（チャイニーズハムスター線維芽細胞株など）に暴露し、細胞中の染色体に異常が生じるかを確認する試験である（図9）。OECD TG473に相当する。被験物質を暴露した試験区の染色体異常を持つ細胞の出現率が、陰性対照区に比べ統計学的に有意に増加しており、用量依存性があり、陰性対照区の背景データの分布からも外れていた場合、「陽性」と判定される。また、染色体異常を持つ細胞を20%誘発する用量であるD₂₀値が0.01 mg/mL以下である場合は「強い陽性」と判定される。

5.4.3 28日間反復投与毒性試験

化学物質をラットなどのほ乳動物に28日間連続して経口投与し、その毒性影響を確認する試験である（図10）。投与期間終了後に14日間の回復期間を設け、毒性影響の可逆性及び遅発性毒性を確認する。OECD TG407に相当する。一般状態観察、体重測定、血液検査や病理組織学的検査などのさまざまな観察・測定結果から、無毒性量（NOAEL）及び最小毒性量（LOAEL）を評価する。

5.5 生態毒性試験

化審法では水域での食物連鎖を考慮して、生産者である藻類、一次消費者であるミジンコ、高次捕食者である魚類（ヒメダカ）を使用した生態毒性試験を実施する。各試験生物を化学物質に一定期間暴露した後、生物の反応（死亡数、

図11 生態毒性試験の概要

遊泳阻害数等）を観察する（図11）。藻類生長阻害試験はOECD TG201に相当し、半数影響濃度（EC₅₀）及び最大無影響濃度（NOEC）を評価する。ミジンコ急性遊泳阻害試験はOECD TG202に相当し、EC₅₀を評価する。魚類急性毒性試験はOECD TG203に相当し、半数致死濃度（LC₅₀）を評価する。

6. お わ り に

筆者は就職してから現在に至るまで化審法に必要な安全性試験及び申請業務に携わってきた。今回はその経験も踏まえて化審法と関連する安全性試験の概要を解説した。本稿が読者にとって化審法を理解する一助となれば幸甚である。

References

- 1) 経済産業省. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）ウェブサイト. https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/index.html (accessed Feb 28 2020).
- 2) 環境省. 化学物質審査規制法ウェブサイト <http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/> (accessed Feb 28 2020)
- 3) 厚生労働省. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）ウェブサイト. <http://www.nihs.go.jp/mhlw/chemical/kashin/kashin.html> (accessed Feb 28 2020).
- 4) 経済産業省. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）. 法令集・逐条解説ウェブサイト. https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/about/laws/laws_exposition.pdf (accessed Feb 28 2020). 化審法【逐条解説】.
- 5) 経済産業省. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）. データ・統計ウェブサイト. https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/sekou/sekou_h30.pdf (accessed Feb 28 2020). 化審法の施行状況（平成30年度）.
- 6) 経済産業省. 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）. 化審法におけるスクリーニング評価・リスク評価ウェブサイト. https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/ra_index.html (accessed Feb 28 2020).

図9 染色体異常試験の概要

図10 28日間反復投与毒性試験の概要