

化学物質の PBT 評価についての最新の 研究動向に関するワークショップ

**ー環状シロキサンの環境運命と蓄積性、
安全性評価を中心としてー**

2017 年 8 月 29 日

ケイ素化学協会

プログラム

シンポジウムはケイ素化学協会主催、日本化学会、日本化学工業協会、シリコーン工業会の共催により、2017年8月29日に都内で開催された。

開会の挨拶

宝田 充弘
ケイ素化学協会 副会長

..... 3

ケイ素化学の概要、用途／物理化学的性質

Ralf Maecker
Chair, CES-Silicones Europe / Momentive Performance Materials

..... 4

PBT 評価の科学：cVMS の安全性評価の概要

Kathleen Plotzke
ICCA-LRI Chair, Dow Chemical USA

..... 7

化学物質の生体蓄積性を評価するための濃縮度試験（餌料投与法）： 日本における進捗

橋爪 直樹
一般財団法人化学物質評価研究機構

..... 13

日本における cVMS の環境モニタリング

堀井 勇一
埼玉県環境科学国際センター

..... 17

環状揮発性メチルシロキサン類：カナダ環境省 D5 諮問委員会
および cVMSs に関するリスクに基づく証拠の重み付け評価に
用いる科学とプロセス

Keith Solomon
Centre for Toxicology, University of Guelph, Canada

..... 22

cVMS に関する生態系リスク評価

Ellen Mihaich
Duke University Environmental and Regulatory Resources

..... 27

魚類およびほ乳類における D4 および D5 の薬物動態挙動：
D4 および D5 はなぜ蓄積しないか

Kathleen Plotzke
ICCA-LRI Chair, Dow Chemical USA

..... 32

D4 および D5 の有害性評価と健康リスク評価

Wolfgang Dekant
Department of Toxicology, University of Wurzburg, Germany

..... 36

ラウンドテーブル/ラップアップ

..... 40

閉会の挨拶

桜井 恵理子
シリコーン工業会 会長

..... 46

開会の挨拶

宝田 充弘

ケイ素化学協会 副会長

SSCJ について

ケイ素化学協会は、ケイ素化学および関連化学の発展を推進することを目的として1996年に設立されました。現在は国内外合わせ、424名の会員を擁しています。ケイ素化学および関連産業に携わる研究者の皆様には、年会費 2,000 円（19 米ドル）でご入会いただけます。

SSCJ には次の 4 つの使命があります。

1. 若手研究者の育成
2. アジア内外の研究者との国際的連携の強化
3. 会員の増強および関連分野との交流
4. ケイ素化学に関する知識の普及

SSCJ の活動には以下のものが含まれます。

- 2 日間にわたる国内セミナーの開催（毎年）
- アジアケイ素シンポジウム（ASiS）の開催（隔年）
- 国際会議への若手会員の派遣
- 優れた業績のあった産官学研究者の表彰（毎年）

ケイ素化学の概要、用途／物理化学的性質

Ralf Maecker

Chair, CES-Silicones Europe / Momentive Performance Materials

はじめに

シリコーンは無機のケイ素原子と酸素原子が結合した骨格からなるため、炭素化学構造の特性と明確に異なる特性を持つ特殊な物質であり、シリコーンの持つこれらの特殊な性質を利用して様々な用途で使用される。そしてすべてのシリコーン製品はシロキサンからなり、それは必要不可欠で重大な構成単位である。

ケイ素系材料の化学および特徴

「シリコーン」とは、ケイ素と酸素が交互に（シロキサン）結合した骨格から成り、少なくとも1つの有機基がケイ素原子に結合しているポリマーに対する総称である。シリコーン系化合物としてはシロキサンに加えシランが含まれ、数多くの製品が作られている。シリコーンは、シロキサンの分子構造により、固体、液体、半粘性ペースト、グリース、オイル、ゴム等、多くの形態で製造することが可能である。

シロキサンポリマーは、基本的に各種粘性を持つ液体であり、直線状または分岐しているが、単一の重合鎖（シロキサン結合）を持つ。ポリマーのストラクチャリングは、個々のシロキサンを架橋結合することにより可能である。その架橋結合は、大気中で互いに反応するか、水分と反応するシロキサン上の官能基をもつポリマーを合成することによって達成することができる。架橋されたシロキサンポリマーは、架橋度によって性質が著しく異なる。ジェルは軽度に架橋されたものであり、流動性がある。フォームおよびゴムは、より高い架橋密度からなり、シリカなどを使い補強されている場合がある。ハードコートはさらに高密度に架橋されており、シリカやアクリル化合物などで補強されている。

シリコーン材料には有用な物理的及び化学的特徴が多数ある。例を挙げると、熱安定性、酸化、オゾン、紫外線曝露への耐性、良好な濡れ性、拡散性、流動性に関する低い表面張力、良好な誘電特性、撥水性（疎水性）、低い燃焼性、高いガス透過率、高い圧縮率およびせん断抵抗、限定的な有機適合性、柔らかさと柔軟性等である。シリコーンの構造は、要求の厳しい用途にとって重要かつ独自の性質をもたらしている。そうした用途の例としては、パーソナルケア（制汗剤、ヘア・コンディショナー）、自動車（コーティング、潤滑油、イグニッション・ケーブル、エンジン用ガスケット）、建築（シーラント、接着剤）、電子機器（スマートフォン、タブレット型コンピューター、キーボード）、医療（チューブ類、注射器コーティング、緩衝材、カテーテル、マスク）、繊維（防水用コーティング、引裂き強度および耐摩耗性の向上）のほか、再生可能エネルギー用途（太陽および風力エネルギー・ソリューションに

おける絶縁体）等が挙げられる。

cVMS 概論

シリコンの製造は、自然界にある二酸化ケイ素（石英）から作られる金属ケイ素を出発原料として始まる。図 1 は、シリコン製造の主要プロセスを示す。

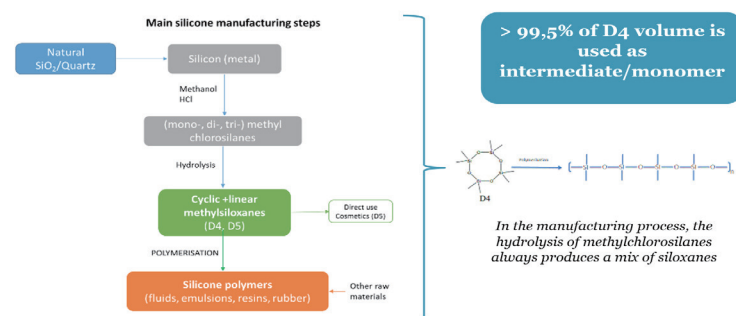


図 1：すべてのシリコンにとって D4 は極めて重要な構成要素

製造プロセスにおいては、メチルクロロシランが加水分解されシロキサン混合物となり、その後その混合物が分離される。分離された揮発性環状シロキサン（cVMS）はシリコン製品の製造に直接使用される。cVMS はシリコン製品を製造するための基本要素であり、またシロキサンポリマー製造のための原料である。cVMS は、D4、D5、D6 を始めとする透明で揮発性のある低分子量の液体であり、水に対する溶解度が極めて低い。図 2 にこれら cVMS の化学構造を示す。

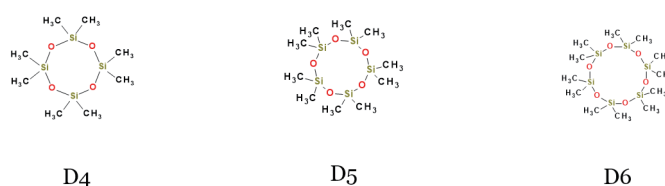


図 2：cVMS の化学構造

cVMS の課題：シリコンの化学

無機のケイ素原子と酸素原子が結合した骨格を持つ cVMS は、有機官能基と相まって、物理的・化学的に独特の組み合わせを導き出す。例えば、高い疎水性および親油性、低い水溶性、揮発性（同じ分子量の炭素系化合物に比べ高い揮発性を持ち、空気/水分分配係数（ヘンリー定数）も高い）、大きな分子サイズ、極めて低い分極率、著しい水素結合受容体としての特徴を持つ、Si-C 結合より高い結合力の Si-O 結合を有する、そして水性生物および陸生成物双方の生体内で変化するなどである。

シリコン業界は過去 40 年間にわたりシリコンの性質および化学の解明のための

投資を行っている。シリコーンと炭素からなる有機化合物との違いを理解するためには、多くの情報に目を通す必要がある。シリコーンは、有機化合物とは大きく異なるのである。

シリコーンの化学が炭素の化学と根本的に異なるという点に留意することが重要である。ケイ素は元素周期表中で炭素より 1 周期低いところにあり、酸素と電子を共有する能力が炭素より高い。このことは、炭素 - 酸素結合と比較した場合、より高い結合エネルギーを持つ結合、より高い結合角、予測より短い結合の長さを生んでいる。ケイ素 - 酸素結合の性質は、D4 のようなシロキサン分子を柔軟にし、その結果、他のシロキサン分子との相互作用を弱くしている。このことは、同等の分子量を持つ炭化水素と比較し、シロキサンの表面張力、粘性、蒸気圧がより低いことによって例証される。その大きなサイズと水素結合を受容する適度の能力が相まって、D4 やその他のシロキサンが溶質として、水、土や堆積物中の有機炭素、生物相の脂質といった環境「溶媒」または環境媒体と相互に作用する能力の差を生んでいる。これらの特徴が、炭素化合物と比較して環境中における挙動を異にする原因となる。

まとめ

シリコーンは今日、消費者用途および産業用途において使用され、最も広範に研究されている材料の一つであり、35 年以上にわたり 1000 件を超える研究が実施されてきた。シリコーンの用途は、極めて多岐にわたり、幅広い性質を有するために多数の消費者用・産業用材料における重要な要素となっている。シリコーンは、その有益な特徴により、建設、輸送、電子機器、製造、工学、医療、化粧品、パーソナルケア等、多種多様な用途および製品において使用することができる。

PBT 評価の科学：cVMS の安全性評価の概要

Kathleen Plotzke

ICCA-LRI Chair, Dow Chemical USA

問題

規制当局は、地球規模で PBT（難分解性、生物蓄積性、有害性）または vPvB（高難分解性、高生物蓄積性）と思われる化学物質への曝露を制限するためのリスク管理を行っている。しかし、一部の地域では、リスクベースの評価を行わず、スクリーニングレベルの基準のみに基づいて意思決定が行われている。科学的根拠の重み付け評価を考慮せず、スクリーニングレベルの基準にのみ基づく規制は、さまざまな恩恵をもたらす有望な科学技術を市場から排斥し、技術革新や商業的成長の芽を摘んでしまうおそれがある。

PBT 基準の科学的進化

ストックホルム条約は、残留性有機汚染物質（POP）および PBT 物質からヒトの健康と環境を保護することを目的として 2001 年に採択され、2004 年に批准された国際条約である。これらの化学物質は環境中に長期間存続し（残留性）、食物連鎖を移動するにつれて生体の脂肪組織に蓄積、濃縮し（生物蓄積性）、毒性があり、排出源から長距離を移動するため、こうした物質に関する懸念の高まり、POP/PBT の分類を進める起動力となった。

POP の分類基準は、1990 年代後半に POPs クライテリア専門家グループ（Criteria Expert Group for Persistent Organic Pollutants）によって作成された。この基準は、のちにストックホルム条約の下で POP に分類された多数の化合物の特性に基づいている。しかし、PBT の判定基準は 1970 年代後半から 1980 年代前半の科学に基づいており、当時のあらゆる化学を反映していると思われるが、国や地域によって差がある。

POP に関する保護の目的

POP の分類目的は、ヒトと環境の両方を確実に保護することである。実際、UNEP は 2001 年の報告で「…ヒトの健康、環境またはこの両方に対する重大な有害作用…」と強調している。

ICCA LRI ワークショップ

2016年に日本で開催された ICCA LRI ワークショップは、PBT 物質および POP に関して、基準ベースのアプローチに対し、証拠の重み付けによる意思決定を行うための新しいアプローチに主眼を置いた。セッションでは、PBT 物質および POP を評価するための最新のアプローチに主眼を置いた。ディスカッションの内訳は、(1) 基準ベースの評価に対し、PBT/POP の特性を明らかにするための定量的かつ明白な証拠の重み付け (WoE) によるアプローチの開発、(2) REACH の PBT/vPvB 基準に関するガイダンスの改訂、(3) 難水溶性物質の生物蓄積性評価における経口曝露の重要性、(4) 生物蓄積性評価のための Multibox-AQUAWEB モデル、(5) 生物蓄積性評価における代謝の影響および測定法、(6) 難水溶性物質の毒性評価における課題、(7) 環境化学物質の母乳および人工乳中濃度に関する文献を評価するための証拠の重み付け (WoE) によるアプローチ、ならびに (8) 規制のための残留性評価における課題であった。

本ワークショップの重要所見および勧告を以下に述べる。現行の POP/PBT の数値基準には、標準化試験のガイダンスに現実性がなく、ヒトおよび環境の現実的な曝露可能性が理解、適用されていないといった欠点がある。このため、PBT および POP に関する懸念と保護の目的を定義し直し、この目的の達成に向けて誤った陰性もしくは陽性判断を防ぐために上位階層の標準化試験をデザインする必要がある。あらゆる科学的根拠を重み付け評価し、総合的に判断することなく、数値基準のみに基づいて意思決定を行うと、さまざまな恩恵をもたらす有望な科学技術を市場から排斥し、技術革新や商業的成長の芽を摘み、本当に懸念すべき化学物質を見逃してしまうおそれがある。化学産業は今や、世界規模で協力、連携することにより、PBT/POP 評価における現実性を高めるために具体的な提案を作成し、新しい方法とアプローチを受け入れるためのベストプラクティスを共有することができる理想的な状況にある。ICCA-LRI は、さまざまな分野で産学官共同研究を行うことにより、現実的な生活条件の下で PBT/POP 物質を評価するための新しい方法の開発を支援することができるほか、次世代専門家の教育を支援し、とりわけ新興国に向けて新しい評価方法とベストプラクティスに関する情報を伝達するためのフォーラムとして機能することもできる。

cVMS の PBT/POP 評価のための重要な科学

現行の環境スクリーニング基準は、一部の cVMS に PBT または POP 特性があることを予測している。諸研究の結果は、cVMS の環境中の挙動を理解するためには、スクリーニング基準以外の情報を評価しなければならないことを示している。学術専門家によって行われた確固たる定量的 WoE 評価により、cVMS は古典的 POP とは非常に異なる物理的、化学的および生物学的特性を有するという結論が導き出された。洗練されたアプローチが必要であり、これを適用した場合は、これらの物質を P、B または T、あるいは vP または vB として分類すべきではないことが分かる。

一部の地域では、スクリーニングレベルの基準のみに基づいて意思決定が行われている。科学的データを総合的に評価しなければ、重要な科学技術の発展が妨げられる可能性がある。PBT および残留性有機汚染物質 (POP) の判定基準は、こうした特性を持つ化学物質がヒトの健康や環境に障害 (有害作用) を引き起こすのを防ぐ

ことを目的としている。しかし、PBT の判定基準は 1970 年代の科学に基づいており、当時の全ての化学物質を反映していると思われるものの、今日の新しい化学物質には適していない。

残留性評価のための重要な科学に関していえば、環境における cVMS の残留性を十分に理解するためには、cVMS に関するラボデータとフィールドデータの両方を評価することが重要である。多くの化学物質は複数の環境コンパートメントに分配するが、地球規模で残留性を評価するためには、主要コンパートメントまたは最終シンク における残留性の評価が最も適している。古典的 POP のような他の化学物質に比べ、cVMS では総括残留性 (POV) がより重要となる。cVMS は大気 (主要コンパートメント) に速やかに分配され、大気中では他のマトリックスに比べて速やかに分解するため、地球規模での寿命が数年間に及ぶ古典的 POP に比べると、その寿命は数ヵ月間とはるかに短い。こうした cVMS の物理的特性から、従来の残留性試験は、たとえ密閉系で行ったとしても、環境の最終シンクである大気中への速やかな分配を考慮に入れていないため、環境への外挿には適していない。

図 1 は、cVMS が媒体間でどのように交換され、環境中でどのように反応するかを示したものである。

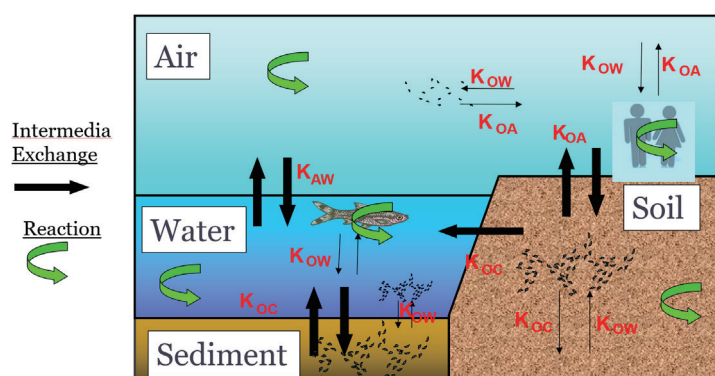


図 1 : cVMS の残留性の理解

食物網における生物蓄積の懸念に関しては、当該物質が個体群において重大な有害反応を引き起こし、最終的に生態系に影響を及ぼす程度に、十分に蓄積または生物濃縮されなければならないことを念頭に置く必要がある。例として、米国で猛禽類に影響を及ぼした DDT 代謝物を挙げることができる。これらの基準が導入された目的は、ヒトの健康や環境に対する重大な有害作用を防ぐことであった。しかし、こうした基準の目的は問題物質のスクリーニングにとどまり、実際の影響の評価には最新の科学が適用されている。問題は、生態系の複雑な現象である生物濃縮をどうすれば正確に予測できるかであり、評価物質の固有特性を考慮に入れてこの現象をモデル化するのはきわめて困難である。通常は、生物濃縮の代理指標として bioconcentration factor (BCF) が用いられている。

生物蓄積性に関する PBT 基準の進化に関しては、生物蓄積性を評価する際は、当該基準を導き出した化学物質 (有機塩素系農薬等) の固有特性を考慮に入れる必要がある。 K_{ow} 、BCF および BAF 基準は、生物濃縮性のある物質を特定するためのスク

リーニングツールとして開発された。しかし、これらの基準はあくまでも代理指標であるため、すべての化学物質に等しく当てはまるわけではなく、有機塩素系農薬の特性とは異なる当該化学物質の固有特性によって差が生じる。

図 2 は、規制当局による評価で BCF がどのように用いられているかを示したものである。

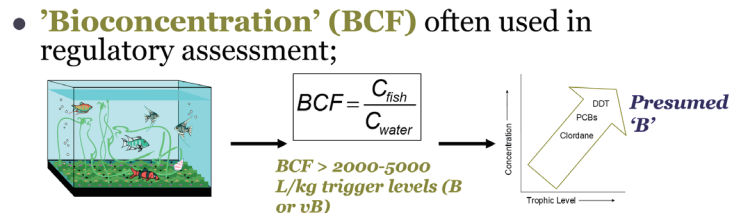


図 2 : BCF の背景

しかし、自然系における cVMS の挙動は、ラボの水曝露試験とは大きく異なる。実際、D4、D5 または D6 のような高親油性、難水溶性かつ代謝性の物質に関しては、標準的な BCF 試験では環境中で生物濃縮するかどうかを正確に予測することはできない。高親油性物質が生物蓄積する場合は、経口曝露が主な取り込み源となる。実際にフィールドで起こる挙動を模擬するためには、経口曝露による D4 その他の cVMS の挙動を理解することが不可欠である。近年、欧州、北米およびアジアで行われたいくつかのフィールド研究は、cVMS D4 が食物連鎖を移動するにつれ、生物希釈することを示していた。D5 および D6 に関しては、TMF について種々の研究領域を通じたコンセンサスはなく、これは TMF の研究デザインの差を反映していると思われる。また、TMF には、環境条件やサンプリングによってバイアスが掛けられる可能性がある。また、TMF の算出時に考慮に入れた生物種にも共通のサンプリング領域はなく、下水処理場のような点源の存在はサンプリング領域に濃度勾配を引き起こす。2014 年および 2016 年に Gobas らが指摘したように、これらの勾配は研究結果に有意な影響を及ぼす可能性がある。現在、外部専門家とともに、こうした変数や交絡因子を考慮に入れた Multibox-AQUAWEB モデルを認証するための研究が行われている。

図 3 は、米国ペピン湖の水生および陸生食物網における D4 の TMF 挙動であり、PCB 180 の結果とは対照的に生物蓄積しないことを示している。

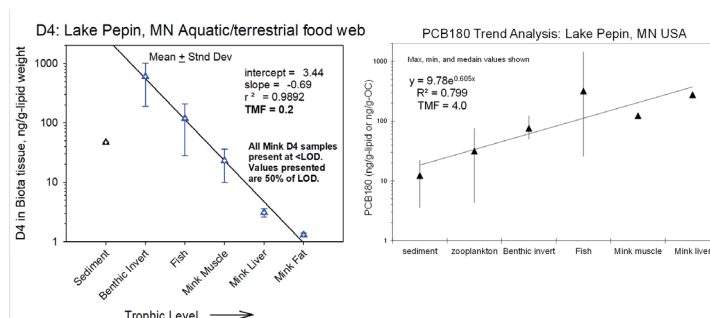


図 3 : ペピン湖（米国）の水生 / 陸生食物網における D4 の TMF 挙動の例

図 4 に示すように、食物網における D4 の生物希釈挙動は、淡水から海洋、浮遊系から浮遊 - 底生系まで、さまざまな系で報告されており、報告されている TMF 値は概ね 1 未満である。

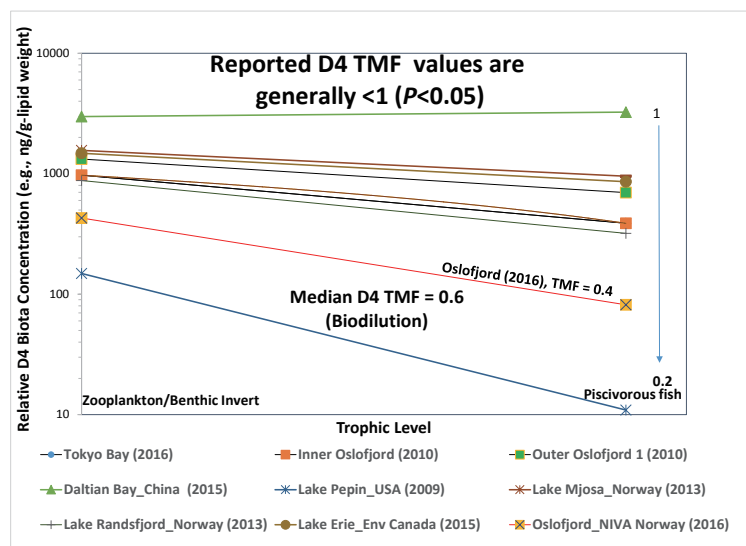


図 4 : D4 の生物希釈挙動 – ノルウェー・オスロフィヨルドからの新データ

最新の論文 2 報から、次の所見が報告されている。(1) いずれの回帰モデルからも、東京湾での cVMS の生態蓄積を示唆するエビデンスは認められず、むしろ、回帰モデルはサンプリングした食物網を通じて栄養蓄積ではなく、cVMS の栄養希釈が起こったことを示していた。(2) オスロフィヨルドでの cVMS の生態蓄積を示唆するエビデンスは認められず、むしろ、サンプリングした食物網を通じて栄養蓄積ではなく、cVMS の栄養希釈が起こったことが示された。

LRT および沈着 (back deposition) に関する重要な科学

POP 条約の最終目的は、現地および遠隔地のヒトおよび環境を悪影響から守ることである。遠隔地にある受入れ環境への化学物質の長距離移動 (LRT) および沈着は複雑な相互作用であり、とりわけ cVMS のように独特の物理・化学的特性を持つ物質ではきわめて複雑である。

ラボデータのみに基づく推定半減期は 2 日を超えるため、cVMS が大気を介して遠隔地に長距離移動する可能性はある。しかし、cVMS は大気中で速やかに分解する。cVMS が大気中の OH ラジカルとの相互作用により分解することは、十分なデータによって裏付けられている。cVMS は主に都心から放出されるが、都心の OH ラジカル濃度は、上述の cVMS の半減期の推定に用いられた世界平均濃度と比べてはるかに高い。実際のモニタリングデータを用いたごく最近の研究では、実際の cVMS の大気中での分解速度は現在推定されているよりもはるかに速く (1.7 ~ 2.7 日間)、OH ラジカルによる分解以外のメカニズムが関与している可能性が示唆される。SETAC 会議に参加したノルウェー、ストックホルム大学およびカナダからの専門家も、この仮説を支持し、共同研究に関心を表した。大気中半減期に関するこの不確実性を明らかにするため、現在、外部連携者との共同研究が行われている。

D4、D5 および D6 は北極大気中でも検出されているが、これらの濃度は発生源地域に比べると、はるかに低い。例えば、北極大気中で測定された cVMS (D5 および D6) 濃度は、発生源地域での濃度の数百分の 1 であり、遠隔大気中での D4 の検出は分析上の作為によると思われる。2016 年の NILU の報告には、次のように記載されている。「Kierkegaard ら (2013) が指摘したように、D4 の測定濃度は保存中の分解による影響を受けている可能性があるため、D4 のデータは慎重に取り扱うべきである。したがって、北極大気中の D4 の存在に関しても、濃度の傾向に関しても、本モニタリング研究の所見のみに基づいて確固たる結論を導き出すことはできない。」

大気中を浮遊する cVMS は、その特有の分配係数によって大気から地表コンパートメントへの沈着はごくわずかである。このため、遠隔大気を浮遊する cVMS が地表媒体に曝露する量は、ほとんどないに等しい。現地放出がない場合、地表媒体で cVMS が検出されなかったことは、その沈着可能性が低いことを裏付けている。したがって、cVMS が検出されても遠隔地の生物相 / ヒトには実際の曝露リスクはなく、悪影響を引き起こす可能性もない。

cVMS の WoE 評価の要約 : PBT

上述のさまざまなエビデンスは、cVMS の物理的、化学的、生物学的特性が古典的 POP とは大いに異なることを示している。このため、古典的 POP の分類に用いられている従来の残留性および生物濃縮性基準は、cVMS には適していない。総じて、Q WoE 解析は、環境中の D4、D5 および D6 濃度の測定値または予測値からは、有害な影響を示唆する中程度ないし強力なエビデンスは認められないことを示している。

以上の所見は、洗練されたアプローチが必要であり、これを適用した場合は、cVMS を P、B または T、あるいは vP または vB として分類すべきではなく、沈着 (back deposit) もしないことを示している。

化学物質の生体蓄積性を評価するための濃縮度試験 (餌料投与法)：日本における進捗

橋爪 直樹

一般財団法人化学物質評価研究機構

CERI は、化学物質の安全性評価を実施している日本で最大規模の研究所であり、生体蓄積評価においては 40 年以上の経験を有する。これまでに 3000 を超える化学物質について生物濃縮試験データを提供し、生体蓄積評価の進捗に貢献している。

日本における生体蓄積評価

化学物質の生体蓄積評価は、化学物質管理にとって重要な課題の一つである。日本における化学物質の生体蓄積に関する評価は、1973 年に化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（CSCL）が制定されてから実施されている。生体蓄積評価は、国内における生産または輸入量が年間 1 トンを超える化学物質に関し義務付けられており、エンドポイントとして BCF が使用されている。CSCL の生体蓄積基準では、BCF が 5000 L/kg を上回る場合に化学物質は高濃縮性、また log Pow が 3.5 未満または BCF が 1000 L/kg 未満の場合に高濃縮性でないと定めている。

餌料投与法に関しては、CERI は 2004 年に試験の調査を開始した。OECD は 2010 年に餌料投与法に関するリングテストを実施し、2012 年の OECD のガイドライン改訂において餌料投与法が含まれた。日本は 2013 年に餌料投与法に関するリングテストを実施した。2016 年には、CSCL において餌料投与法を導入することについて議論するために委員会が設置された。本年または 2018 年に、法 CSCL の改訂が行われ、餌料投与法が化審法に導入される予定である。

Biomagnification とは、食物中の被験物質濃度と比較した場合の生物体（またはその特定の組織）内または生物体上の被験物質濃度の増加である。これは、OECD TG 305 に規定されている。魚においては、Biomagnification factor (BMF) は、食物からの化学物質の取込量を鰓からの排泄、糞便からの排泄、代謝による生体内変化及び成長による希釈の合計で除することによって算出される。

図 1 は、OECD TG 305 に準拠した餌料投与法の詳細である。

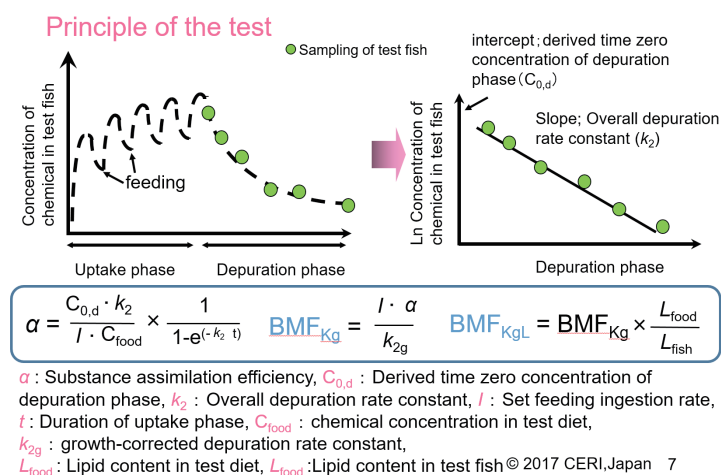


図 1：餌料投与法 (OECD TG 305)

新たな濃縮度試験（餌料投与法）の利点として、水曝露法が技術的に実施できない可能性のある難水溶性化学物質の試験に適している点が挙げられる。また、BMF は、化学物質が環境中で食物の生物学的濃縮を生じる可能性を測る重要な尺度である。

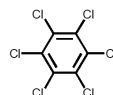
日本におけるリングテスト

日本の経済産業省（METI）は、餌料投与法の結果を規制上の目的で使用する際のデータ不足を補うことを目的として、餌料投与法に関するリングテストを実施した。日本国内の 6 つの GLP 試験機関が選定され、各試験機関は、日常的に使用している試験飼料中にヘキサクロロベンゼン（HCB）を添加し、鯉（*Cyprinus carpio*）を試験魚とした試験を実施した。その結果、全試験機関において HCB に関する BMF_{KgL} および BMF_{Kg} は 1 未満であり、また BMF_{KgL} は試験機関の間で 10 倍以上異なり、 BMF_{Kg} は試験機関の間で約 3 倍異なっていた。

餌料投与法に関する課題として、 BMF_{KgL} は試験飼料等の試験条件によって異なる可能性があることを日本におけるリングテストの結果から示唆された。そのため、試験条件が BMF 値に対する影響を究明するため、異なる試験条件において餌料投与法を実施した。サイズおよびタンパク質／脂質／リン含有量の異なる 4 種類の飼料が使用された（図 2）。

<Test chemical>

Hexachlorobenzene (HCB)



<Diet>

Name	2C	Ranchu (Ran)	Otohime (Oto)	Finfish Starter (FF)
Particle size	0.4~0.9 mm	1.3~1.5 mm	1.3 mm	0.8 mm
Ingredients	Protein ≥43.0% Lipid content ≥ 3.0% Phosphorus ≥1.5%	Protein ≥53% Lipid content ≥ 12% Phosphorus ≥ 1.0%	Protein 48.0% Lipid content 13.0% Phosphorus 2.0%	Protein ≥55.0% Lipid content ≥ 15.0% Phosphorus ≥ 1.3%
Supplier	Nippon Formula Feed Manufacturing.	KYORIN Cooperation.	Marubeni Nisshin Feed Co.,Ltd.	Zeigler Bros., Inc.

図 2：試験条件の影響

これらの相違点に加え、媒体も異なっており、2 試験でアセトン、3 試験で魚油を 10% で、3 試験で魚油を 1% 未満で、1 試験でコーンオイルを 10% で各々使用した。これにより、アセトン媒体の試験における試験飼料の脂質含量は 5.67% および 5.23 % となる一方、その他の試験における脂質含量は 13.9% から 17.1 % となり試験間で異なっていた。また、給餌率についても異なり、2 試験で 2、残りの試験で 3 であった。上記の条件で試験を実施した結果、試験条件の違いは HCB の BMF_{Kg} 値に影響を与える可能性があり、特に、試験飼料中の脂質含量により BMF_{Kg} 値を補正すると、結果の解釈を誤ることにつながる可能性が示された。試験飼料の脂質含量を補正に用いずに試験魚の脂質含量のみを用いて BMF を補正 (5% で正規化) した結果は依然として約 2 倍の差を示したが、それは、 BMF_{Kg} に関する差よりも小さかった (図 3)。

$$5\% \text{ lipid-normalized } BMF_{Kg} = BMF_{Kg} \times 5 / L_{fish}$$

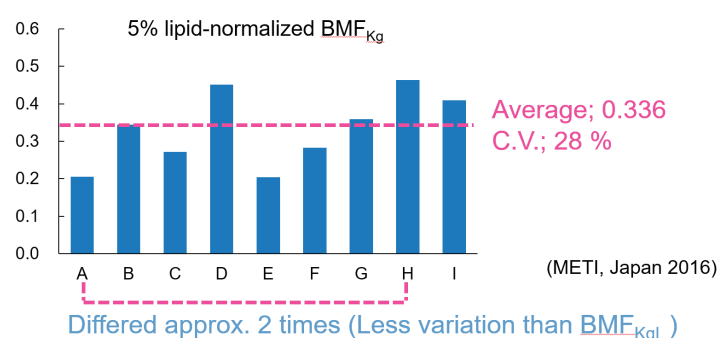


図 3：試験条件の影響

日本の CSCL における餌料投与法

METI は、日本の CSCL における餌料投与法について議論するために委員会を開催した。専門家からの主なコメントは、餌料投与法は水曝露法の実施が困難である難水溶性化学物質にとって有用である一方で、高濃縮性の化学物質を見極めるためにはデータが不足しており、餌料投与法を CSCL で活用するには時期尚早である等が挙げられた。こうした経緯から、本委員会では、高濃縮性でない物質を特定するために餌料投与法を利用することを決定した。

CSCLにおける餌料投与法の試験法（暫定版）は、OECD TG 305と同様の試験方法が採用されたが、以下3点の追加事項があった。1) 餌料投与法は、水溶性が0.01 mg/L未満かつlog Kowが5を上回る化学物質、または水中で安定でない化学物質に関し適用される。2) 試験飼料は、10%から15%の脂質含量を有する。3) 対照飼料および処置飼料の双方に基準物質を加えることが推奨される。餌料投与法の判定基準（暫定版）については、高濃縮性であるか否かに関する基準は設けない。高濃縮性でないとする基準は、成長希釈補正した速度論による BMF_{kg} が0.007未満であるものとする。 BMF_{kg} が0.007以上の場合、可食部への蓄積および／または基準物質に関する結果等を考慮して専門家の判断に委ねるとされた。

環境モニタリングにおける BMF_L は、捕食者中に蓄積した化学物質を被食者中に蓄積した化学物質で除した値であり、本数値が1を上回る場合は生物学的濃縮があることを示し、1未満の場合は生物学的濃縮がないことを示す。一方で実験室研究室におけるBMFは、試験飼料中の化学物質は人為的に添加された濃度であるため、同様のBMFでも異なる意味をもつことになる。したがって、基準として1というBMF値を使用しないことが適当と考えられる。それゆえ、CSCLでは、 BMF/BCF の相関関係を用いて数値を算出することとした。現在のCSCLにおける高濃縮性でないとされる BCF_{1000} に相当する BMF_{kg} の0.017である。一方、個体内もしくは個体間の変動、または両方の変動は BMF_{kg} の2.4倍に収まっていることから、これを安全係数とし BMF_{kg} が0.007未満の場合は高濃縮性でないものとすることとされた。

以上の結果により、水溶性が0.01 mg/Lかつlog Kowが5を上回る場合、水曝露法を実施することは困難である。この場合、対照群および処置群の双方に基準物質を加えることにより、餌料投与法を実施する。対照群および処置群の魚の間で基準物質の濃度に大きな差がなく、また BMF_{kg} が0.007を上回る場合、その物質が高濃縮性であるかどうかの決定は専門家の判断に委ねられる。 BMF_{kg} が0.007未満の場合、その物質は高濃縮性でないものと判断される。

質問

1. *BMF*の実施に際し、あなたは魚油、コーンオイル、アセトンを使用されましたが、アセトンの場合、物質は揮発性であるため試料の表面のみに留まることとなります。ここで、試験魚への吸収は要因となるのでしょうか？

アセトンを使用したのは2試験のみです。アセトンを使用した試験系においては、脂質含量が低いことから BMF_{kgL} は低いと考えます。試験間でバイオアベイラビリティは異なるか？については、今後の議論となると考えます。

2. あなたが飼料に化学物質を加えた場合、その後に被験物質が水中に放出される可能性があります。その可能性はどの程度ありますか、また、そのために何が異なることとなりますか？

水中への放出の可能性はありますが、餌料投与法の対象となる化学物質の多くは水溶性ではありません。また、試験は流水法（flowing water method）で実施しているため、水中における化学物質濃度は極めて低いと考えられます。実際に、私たちは水中の化学物質濃度を測定しましたが、検出下限未満であったことから、水を介した魚への化学物質の取り込みは無視できると考えます。

日本における cVMS の環境モニタリング

堀井 勇一

埼玉県環境科学国際センター

シリコーンは、私たちの生活に広く利用されており、その利用分野は、建設、電子・電気装置、パーソナルケア、生活用品、輸送機器の産業全般に及んでいる。日本では cVMS に関する情報が欧米と比較して不足しており、cVMS の健康および環境への影響について理解するためにこれらの情報が必要である。日用品等に含まれる cVMS は、高揮発性であるためその 90% が使用過程で大気中に放出される。残りの大半は、下水道に入り下水処理施設を経由する。処理過程において cVMS の大部分が除去されるものの、一部が水環境中に放出され、底質等に蓄積されている。我々の研究室では、大気中シロキサン環境モニタリングに取り組んでいる。また、過去研究では、水域環境に重点を置き、下水処理施設での cVMS の除去率や挙動について、大気中への排出も含めて調査してきた。環境試料中の cVMS 濃度を評価するためにはブランク管理などの精度管理が重要となるため、我々は、開発した分析法を基に国際規格開発を進めている。

水域環境における VMS の測定

水域環境における VMS の測定に際し、ページ・トラップ (PT) 抽出法を用いた。対象化合物は、環状 D3、D4、D5、D6 および線状 L3、L4、L5 の 7 種 VMS とした。シロキサンは多くの実験器具・分析機器に存在する。分析にはシリコーンを含まない素材を選定・使用する必要があり、分析者は試料汚染を低減するために、サンプルの取り扱いに細心の注意を払わなければならない。また、操作ブランクや機器ブランク等の適切なブランクチェックを毎回行う必要がある。VMS は高揮発性を有し、強く有機炭素へ吸着するため、水相および粒子相からの良好な抽出効率を得ることを目的として、超音波および加熱アシストして PT 抽出条件を最適化した。PT 抽出の手順は、水試料を 1 リットルのガス洗浄瓶に入れ、続いて、真空ポンプを用いて試料をページする。その結果、揮発成分はガス洗浄ビンの中で気化し固相カートリッジ部に捕集される。その後、少量のヘキサンを用いて溶出し、これを GC/MS で測定する。

下水処理施設 (STP) の調査

cVMS の一部は STP を介して環境中に排出される。まず我々は、どれくらいの濃度で cVMS が施設から排出されているか調査した。25 箇所の STP から放流水を採取し、D4、D5、D6 濃度を測定した。その結果を図 1 に示す。

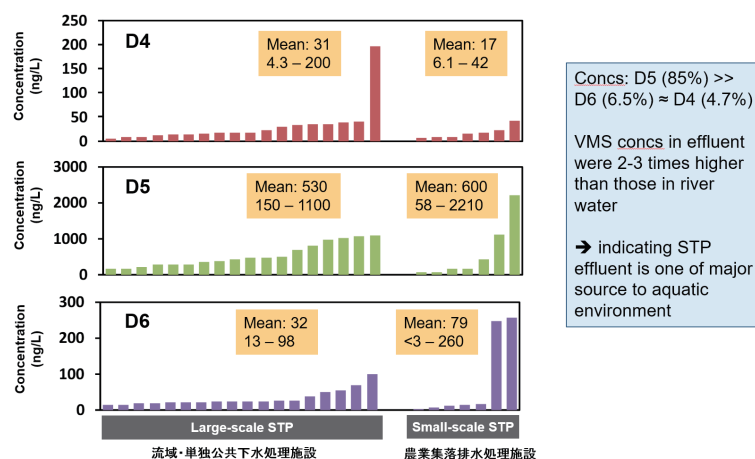


図 1：25 カ所の SPT 排出水中の cVMS 濃度

ここで小規模 STP とは、1,000 人程度を対象とする農業集落排水処理施設を指す。D5 が全体の 85% を占め、平均濃度は 530 ng/L であった。これは、河川から検出される値の 2 ～ 3 倍程度であることから、STP が主な排出源と示唆される。続いて図 2 に示すとおり、下水処理施設における D5 の物質収支について調査した。

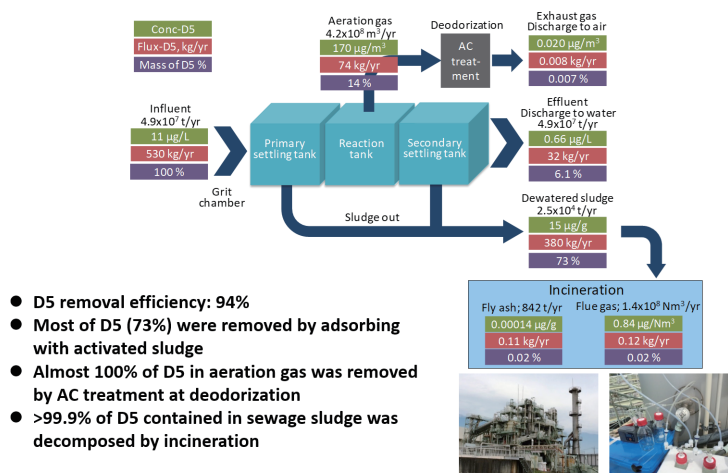


図 2：下水処理施設における D5 の物質収支

処理過程全体における D5 の除去効率は 94% であり、D5 の大半（73%）は活性汚泥への吸着により除去された。曝気ガス中からは高濃度で D5 が検出されるものの、ほぼ 100% が脱臭の活性炭処理により除去されることが明らかとなった。また下水汚泥は焼却処理されるが、含まれる D5 の 99% 以上が焼却により分解されることが分かった。

我々は、放流水中の D5 濃度を基にして、東京湾流域に位置する STP からの D5 排出量を推定し、その年間総排出量は約 2000 kg であることを見出した。水系別には隅田川が年間 380 kg で最も高く、次いで荒川が年間 320 kg であった。湾岸域の STP から直接東京湾に排出される D5 は、年間約 800 kg と見積もられた。

東京湾流域における VMS モニタリング

河川から 84 試料を採取分析したところ、対象とした 7 種類 VMS の平均総濃度は 212 ng/L であった。東京湾の濃度は 11 ng/L と極めて低く、検出下限値付近の地点も見られた。特に都市部 STP の下流域の地点では、VMS が高濃度で検出される傾向が観察された。埼玉県北部の下水道未整備の地域では今でも浄化槽が使用されており、生活雑排水による高値が確認された。底質については、河口近くの堆積物中に高濃度でシロキサンが蓄積していることが判明した。

図 3 は、cVMS 濃度 (ng/L) と浮遊粒子 (SS) (mg/L) または全有機炭素 (TOC) (mg/L) との間の比較である。

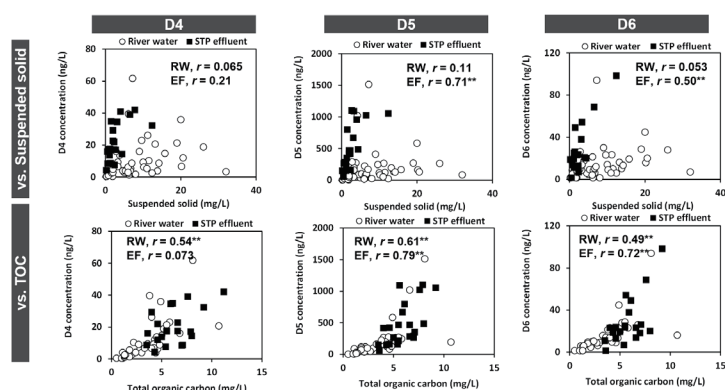


図 3 : cVMS 濃度 (ng/L) と懸濁固形物 (mg/L) または TOC (mg/L) との間の関係

河川中 SS と cVMS 濃度に有意な相関はなかったものの、放流水中の SS と cVMS 濃度には有意な相関が見られた。さらに河川水および放流水中の TOC と cVMS 濃度との間にも有意な相関があり、これは cVMS 濃度が水中の有機物量に強く依存することを示す。我々は、『Science of the Total Environment』誌上で、「日本の東京湾流域における揮発性メチルシロキサン類の分布特性：ページ・トラップ法による地表水の分析」と題する論文を発表している。関心がある方は、同論文を閲覧願いたい。

東京湾および流入河川における魚の調査

河川において、コイやブラックバス等を分析した。東京湾では、高栄養段階の試料として、スズキおよびアナゴを調査した。魚試料中 VMS ($\mu\text{g/g-lipid}$) の濃度分布に関しては、STP の排出口付近の試料 (ニゴイ、フナ) から最高値が検出された。これらの濃度分布から、排出源からの距離が魚類中 VMS 濃度に大きく影響すると示唆された。東京湾魚類中の濃度は河川と比較して低く、また、スズキやアナゴの高栄養段階の試料中には高濃度を認めなかった。

埼玉における大気環境中のメチルシロキサン類の地域特性および経時変化：20 種化合物の同時分析

大気中の環状メチルシロキサンの D3 から D9 および線状メチルシロキサンの L3 から L15 の計 20 種のシロキサン類を一斉分析した。埼玉県内 9 カ所で 1 週間にわたり、

SPE カートリッジを取り付けた小型マスフローポンプを用いてサンプリングを実施した。調査は、2016 年 7 月以降に季節毎に実施している。埼玉県を都市部、山間部、農業地域の 3 区域に分割した。県南部で濃度が高く、一方県北部で濃度が低い傾向が確認された。濃度組成を見ると D3、D4、D5 が総濃度の大部分を占め、特にパーソナルケア製品中で主に使用される D5 の割合が都市部で高い傾向にあった。しかし、北部農業地域では D4 の濃度が比較的高濃度で観察されており、D4 と D5 の半減期の差に起因する可能性に加えて、我々がまだ認識していない D3 および D4 の発生源があるのかもしれない。

埼玉県環境科学国際センターでは、連続観測を 1 年以上継続して行っており、得られた濃度範囲は $100 \sim 960 \text{ ng/m}^3$ 、平均濃度は 390 ng/m^3 であった。その濃度分布は 1 年の中で変動しており、秋から冬にかけて高く、夏に低いことが観察された。興味深いことに、D4 と D5 の比率は、これら濃度変化に依存しており、つまり大気中シロキサン総濃度の上昇は、D4 濃度変化に大きく依存していることが判明した。

最後に、図 4 は、各環境媒体中における cVMS の構成である。

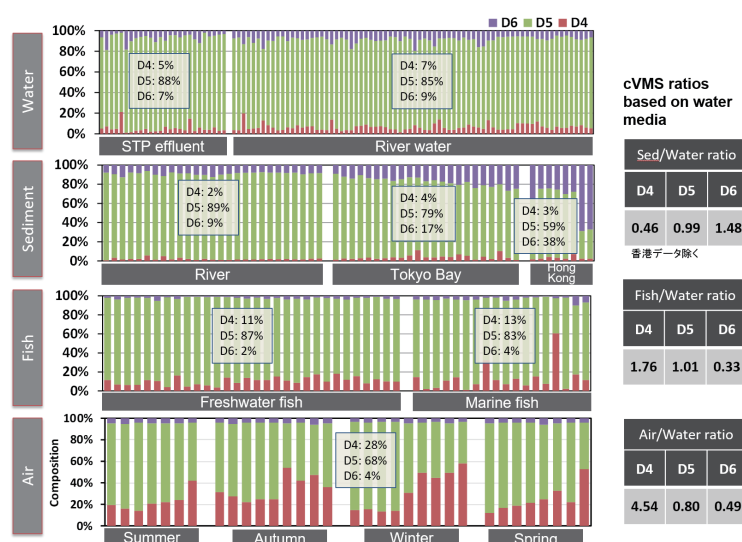


図 4：各環境媒体中における cVMS の構成

各媒体において、D5 が最も高い割合を示すが、その理由は、パーソナルケア製品に多用されるためである。しかし、興味深いことに、それらの割合は、cVMS の物理的・化学的特性によって、各環境媒体において若干変化していることがわかる。

今後の課題

環状および鎖状に関する今後の濃度傾向はどのようになるか？ 増加、減少、あるいは不変か？ 水環境における溶解相および粒子相での cVMS の構成はどのようになっているか？ この点は、cVMS の環境動態およびバイオアベイラビリティを予測するために重要な要素である。大気中の cVMS (D4) の季節変動要因は何か？ 環境中の D3 の排出源は何か？ シリコン製品の不純物または特定の発生源から排出されるのか、あるいは大気中における分解または変換から生じるのか？

質問

1. 水と魚における濃度を調査していますが、魚と水との間の比率については検討しましたか？

図4は魚と水の濃度組成比の変化を示したものです。BAFについては、測定した濃度において、数千から数万まで幅がありました。

環状揮発性メチルシロキサン類：カナダ環境省D5諮問委員会 およびcVMSsに関するリスクに基づく証拠の重み付け評価に 用いる科学とプロセス

Keith Solomon

Centre for Toxicology, University of Guelph, Canada

化学物質の安全性を評価することの前提として、あらゆるものは有毒であり害を及ぼす可能性があるが、曝露がまったくないまたは限られた量であれば無害に等しいという点に留意することが重要である。害があるのは、曝露が一定量を超えたときである。リスクとなるのは、そのものに毒性があり、暴露されることに加え、そうなる可能性があったときである（図1）。

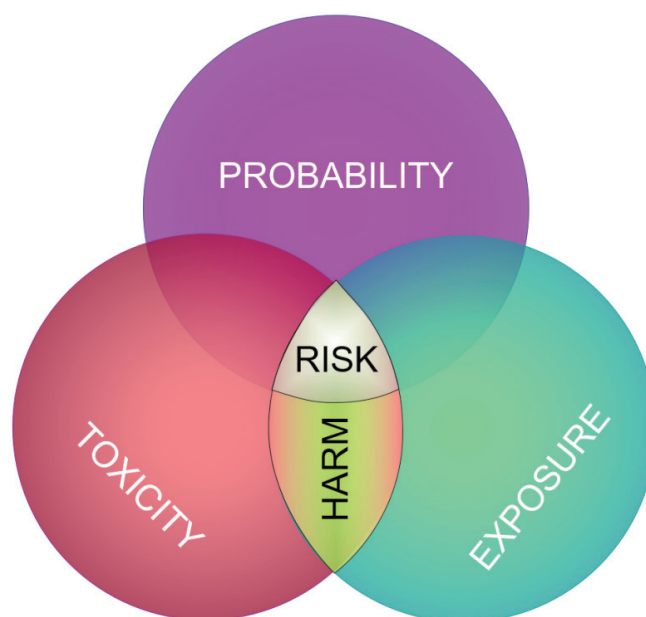


図1：リスクの特徴を明らかにするためには可能性を考慮する必要がある

現行の POP（残留性有機汚染物質）および PBT（難分解性、生物蓄積性及び毒性を有する物質）に関する規制において、リスクは完全に無視されている。リスクは、曝露の可能性および感度という構成要素を有する必要がある。リスクを管理できる唯一の方法は、曝露量および可能性を低減することである。

立法上の背景

D5 諮問委員会（BoR）に関する立法上の背景は、1988 年のカナダ環境保護法（CEPA）および 1995 年の有害物質管理方針である。これらが採択された目的は、毒性、難分解性、生物蓄積性を有する物質の実質的排除ならびにその他の有毒物質および環境

負荷物質の環境への排出を防止または最小化するためのライフサイクル管理を通じて、環境および人間の健康を保護することにあつた。1999年カナダ環境保護法では、物質が環境または人間の健康にリスクを与えるか否かを判定するため、さらなる措置不要、さらなる評価、実質的排除、という3つのアウトカムを用いて物質のスクリーニング評価をすることとした。

シロキサン D5 諮問委員会

CEPA のスクリーニングは、2008年11月に終了した。D5は、環境または環境の生物多様性に有害な影響を及ぼす可能性のある濃度・条件に合致していたため、CEPAの別表1に追加されることとなった。2009年7月、影響を受けた業界関係者が異議を申し立て、BoRを設置するよう要求した。2010年8月、環境大臣はD5を審査するためのBoRを設置する意思を発表したが、D4は対象としなかった。BoRの委員は、ジョン・ギージー、キース・ソロモン、サム・カスーであった。委員会にとって重要な問題は、D5が「環境に対する危険」を及ぼすかどうかだった。これについては、判例に基づき、「……入手可能な、関連のある科学情報をすべて考慮に入れ、D5が及ぼすリスクを新たに評価する……」必要があると決定された。委員会の委員は、司法上の身分を有した。カナダ環境省、上訴人、BoRの弁護人によって証人が召喚された。カナダ環境省、上訴人、BoRの弁護人によって証人が反対尋問を受けた。その後、BoRは報告書を作成し、それは環境大臣に提出された。

D5に関するBoRは、D5は難分解性に関する規制上のスクリーニング基準値は超えるが、生体蓄積性の基準値は超えず、食物連鎖を通して生物濃縮しないこと、いかなる環境マトリックスにおいても、溶解度上限で試験を行ったいかなる生物に対して、D5が有毒であることを示す証拠は存在しないこと、D5は環境に危険を及ぼさないこと、予測される使用用途において環境に将来渡って危険を及ぼさないこと、を結論として示した。BoRの法的側面は別として、パネルは、評価および分析にあたって適切な科学的方法に従い、評価に確率論的リスク評価を用いて、透明性の高いモデル化手法の利用を推奨し、正式には証拠の重みを使用しなかった。

証拠の重み (WoE)

証拠の重みという用語は法制度に端を発するが、1つの変遷として、科学分野で誤用されてきた。WoEは広く使用されているものの、明確な形を与えられたことはほとんどなかった。WoEには、人間の健康のリスク評価に関連する文献において特徴的な使用法が3つある。1つ目は隠喩的な使用法であり、WoEは研究のコレクションまたは不特定の方法論的アプローチを指す。WoEの使用法の大半はこれまで隠喩的で、奇術師の棒と変わらないものだった。残る2つの使用法は、WoEが確立された解釈的方法論を指す方法論的使用法と、WoEが概念的枠組みのラベルとして機能する理論的使用である。

我々は科学者として、データのパラドックスに直面している。公表された研究は文書化に不備があることが多く、生データが利用できることは稀であり、大半の研究は標準化されたプロトコルに従っておらず、選択バイアスがあり、そして否定的な結果が非公表とされることから公表バイアスが存在する。あるべき姿は、研究では、優良試験所基準に則り、品質保証および品質管理を考慮する必要がある。また実施

した研究は完全に文書化され、生データが利用可能であり、標準化されたプロトコルが大半の実験において使用され、選択バイアスや公表バイアスが存在しないことが必要である。

定量的 WoE (QWoE)

文献には多数の研究が報告されており、あまりに多くのデータが存在するが、悪影響を示す研究もあれば、示さない結果もある。問題は、どちらの研究者も、自分の立場を支持する結果から結論を導く。その結果、専門家の難解な議論が生じ、水掛け論に終わってしまい結論がでない。QWoEは、そこからの出口戦略である。しかし、QWoEは何かの基準ということではない。環境規制の基準では、P、B、T等に関するデータを使用する。最終的に使用される最善のデータは、通例、研究の質（信頼性）に基づき選択される。そのため、一部の研究は除外される。QWoEはこのような方法とは異なり、物質を評価するために十分なデータを有する研究すべてを包含する。

QWoEは、単純な科学的評価、メタ解析、リスク評価ではない。そうではなく、QWoEは、ストレス（化学物質またはそれ以外）の生物学的挙動または環境挙動に関するデータの一貫性および統一性を評価する。QWoEはリスクに対処できるものの、完全に確率論的な意味においてはまだできない。観察された結果で重要なものは、基準、無影響濃度（NOEC）、確率的な値と比較することが可能である。QWoEが提供するものは、一貫した透明性の高いプロセスであり、その目的は、最小限のバイアスにより、関連するすべての研究を集め、全体の関連性を示すことである。QWoE評価のプロセスを図2に示す。

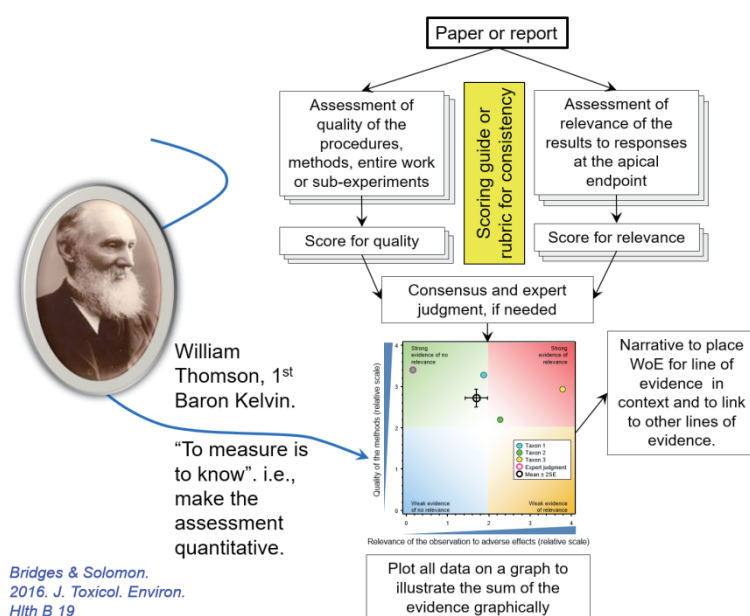


図2：QWoE 評価のプロセス

BoRにおいて質の採点に関しては、採点ガイドが研究の方法および報告に基づくフィルター役割を果たし、質の点数を割り当てる。点数の高い研究は基準の設定に適した研究である一方、点数の低い研究は基準の設定に適していない。しかし、点数にかかわらず、すべての研究がQWoEに使用される。QWoEとは、その点数の理由が示され、一貫性および透明性を最大化することである。QWoEには、記述的情

報と補足情報という 2 つの構成要素がある（採点シート）。

D5 の TMF データならびに D4 および D5 の毒性データに関する QWoE 評価の結果を図 3 ～ 5 に示す。

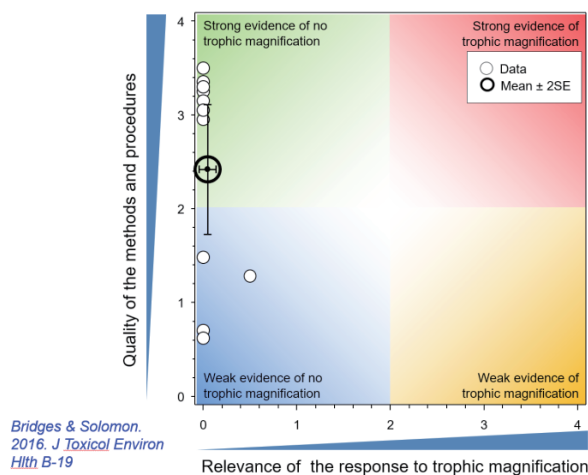


図 3 : D5 の TMF データの例 ($n_R=11$)

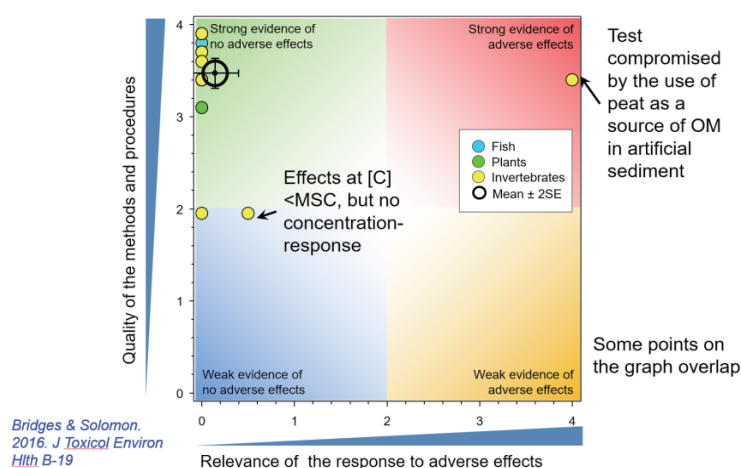


図 4 : D4 の毒性データの例 ($n_R=32$)

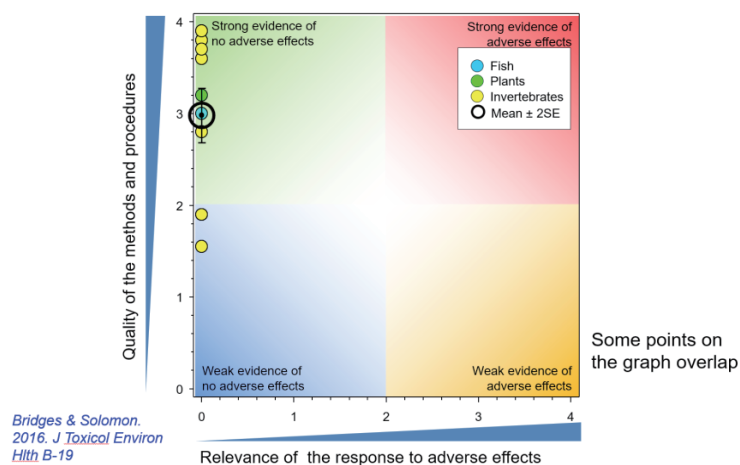


図 5 : D5 の毒性データの例 ($n_R=36$)

QWoE に関する結論は、以下のとおりである。1) cVMSs は一部の基質（堆積物）において難分解性であるとする研究もあるが、重要なのは最後のコンパートメント（大気）中の $P_{全体}$ または P である。2) 食物網の研究は、cVMSs が生物濃縮の基準を満たさないという結論を支持しており、これは、トキシコキネティクスの研究およびモデリングと一致する。3) cVMSs の毒性は、水への溶解度または土および堆積物中における最大収着能（MSC）以下で観察されなかった。環境中の濃度は、水への溶解度または MSC 以上で測定されなかった。4) 遠隔地における大気中の濃度は低いため、沈着が生じた場合、生物学的に関連する可能性は極めて低い。

cVMS に関する生態系リスク評価

Ellen Mihaich

Duke University and Environmental and Regulatory Resources, LLC

リスク評価の方法論

リスクは有害性と曝露量の関数で示される。そしてリスク評価とは、事実に基づくデータベースを用い、個人または集団が物質または状況に曝露した際に生じる健康または環境への影響を明らかにすることをいい、4つの段階からなる。第一段階は、その状況または物質に関する既知の事柄を調査し、仮説を立てるため問題を定式化し有害性を特定することである。第二段階は、一定の条件下で固有の毒性を測定するため、生体影響の特性評価または容量・反応評価を実施し、第三段階として、そこにどの程度存在するのかを判断するため曝露評価を実施する。そして最終段階として、毒性と曝露の構成要素を比較することにより実際の危険度合いを判断するため、リスク判定を実施することからなる。

cVMS のリスク評価プロセス概要

cVMS の化学的性質を図1に示す。

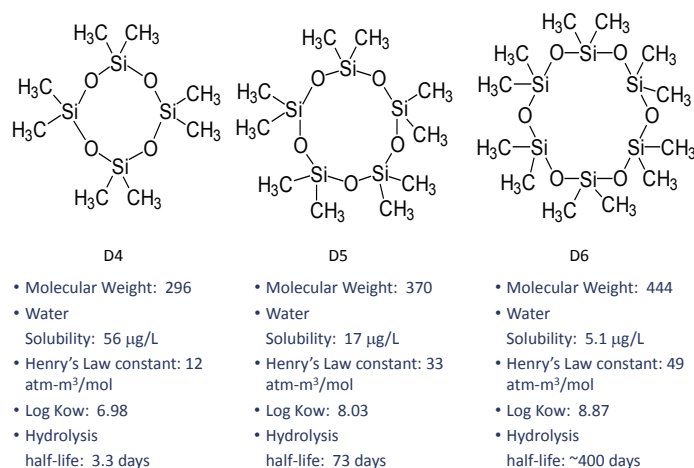


図1：cVMS の化学的性質

背景として、cVMS は十分に科学的な調査がなされた物質群に属するということがある。cVMS が製造、取り扱い、使用、廃棄されることにより、微量のそれらが下水処理施設および集水池に入る可能性がある。それらの性質に起因して、堆積物へ蓄積が起こり、また揮発する可能性がある。水および堆積物コンパートメント中における生態毒性、曝露、リスクを評価することが必要であるが、非常に難しい。問題の

定式化は、有害作用から人間の健康および環境を保護するための保護目的に基づき、また、cVMS がどのように環境中に分布し、生態系の構成要素に影響を与えるかということに関する作業仮説の構築からなる。

D4、D5、D6 の持つ性質は試験デザインを決定付けている。まず、水溶解度が低いことから、試験溶液を調製することが難しく、また分析的測定を行うことも難しくしている。水溶解度が低いだけでなく、 K_{ow} が大きく、ヘンリーの法則定数も大きいため、収着および揮発を通じて水から逃れ、いちど大気中に出ると再沈着しない傾向がある。このような化学物質の水生試験を実施するためには、密閉で且つヘッドスペースの無い貫流式の試験システムを使用するのが一般的である。また、試験濃度を慎重に測定すること、マトリックス中における最大収着能を理解すること、水溶解度を検討することが重要である。

cVMS は、曝露を制限する通常とは異なる性質を有する。 K_{oc} が異常に小さいにもかかわらず土壌および堆積物中で有機炭素に分配される。ただし、その濃度が最大収着能力を上回ることはない。これは毒性試験における曝露を制限する。したがって、最大溶解度 (MSC) を上回る濃度で実施した試験のデータは生態学的に適切ではない。

cVMS の毒性試験の結果

水生毒性試験の結果を要約すると、D4 に関しては、その溶解限度において魚、無脊椎動物、藻に対する 96 時間後の急性作用はなかった。ニジマスの最も低い 14 日後の LC50 は、密閉型システムで 0.010 mg/L である。ミジンコ属の生存については、21 日間試験の最高試験濃度においてわずかな影響があったが、繁殖に影響はなかった。D5 に関しては、溶解限度において魚、無脊椎動物、藻に対する急性および慢性試験において影響はなく、また飼料投与試験においても魚への影響はなかった。D6 に関しても、その溶解限度において魚および無脊椎動物に関する急性および慢性試験において影響はなかった。

底質毒性試験の結果を要約すると、D4 は同期化されたオヨギミミズ科とユスリカ属を含む自然堆積物の慢性試験における無影響濃度 (NOEC) は 13 ~ 44 mg/kg dw であった。また、ユスリカ属を用いた 14 日間試験において様々な OC による明らかな影響もなく、NOEC は 54 ~ 120 mg/kg dw、LC50 は 130 ~ 170 mg/kg dw であった。D5 に関しては、ヨコエビおよびユスリカ属を用いた急性および慢性試験で、生存および発達に基づき 69 ~ 130 mg/kg dw という類似の結果が示された。オヨギミミズ科は D5 に対し比較的無感応であり NOEC は 1272 mg/kg dw であった。D6 に関しては、484 mg/kg dw と試験最高濃度においてオヨギミミズ科への影響はなく、また他の底生生物への影響も見込まれない。

ウズラを用いた D5 の鳥類繁殖試験を OECD 206 ガイドラインに従って実施した。D5 に関するウズラの 22 週間繁殖試験中、測定したいずれのパラメーターに関しても、統計的に有意な影響は認められなかった。試験中の NOEC は、1 日当たり 1000 mg/kg feed、つまり 143.5 mg/kg body weight であり、それは環境中の土、堆積物、魚試料中で測定された濃度より 10,000 倍程高い濃度である。

曝露評価

cVMS のユニークな性質を検討するためにモデルの構築が進められており、環境モニタリングのデータがそのモデルを検証するのに役立つ。現在環境モニタリングが世界中で進行しており、例を挙げると、オスロフィヨルド内、オンタリオ湖、ペピン湖、東京湾におけるボランタリー・プロダクトスチュワードシップ・イニシアティブ (Voluntary Product Stewardship Initiative) 等である。微量の cVMS 分析にあたっては、サンプリング、輸送、保管、分析中のコンタミネーションなどの課題がある。測定データが検出限界以下である場合が多いため、品質管理された測定も極めて重要である。

臨界体内負荷量 (CBB) とは、有害な毒性作用をもたらす化学物質の最も低い総体内濃度である。一次の薬物動態モデルは、 $C_{fish} = K_1/k_2 * C_w * (1 - \exp(-(k_2 + k_m) * \text{時間}))$ である。CBB を用いた慢性 NOEC の予測に関しては、初期生活段階試験におけるニジマスの NOEC が試験最高濃度で 4.4 $\mu\text{g/L}$ であり、また高濃度は急性試験に基づいて行った。CBB モデルを用いた場合、有害作用を引き起こす可能性のある濃度に到達する曝露時間は、魚の大きさおよび濃度によって異なるが、27 ~ 269 日まで幅があった。マスの 93 日間初期生活段階毒性試験 (ELS) に関しては、12 $\mu\text{g/L}$ 以下の濃度が、有害作用を発生させずに使用できたであろうと考えられる。急性試験における 7 日後の死亡は予期しないものであり、非標準的な試験条件に伴う問題であることを示唆している。

cVMS の海洋でのリスクに関する特性評価については、これらの化合物が海洋生物に対し低毒性を示している。図 2 に示すように、現場での C_{biota} は CBB よりもはるかに低く、また NOEC はしばしば水溶解度よりも高い。

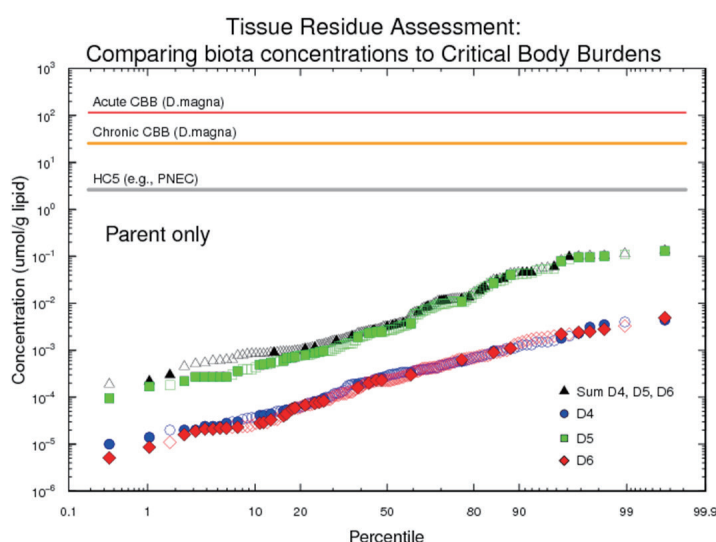


図 2 : cVMS の海洋に関するリスク判定

D4 の堆積物でのリスク評価に関して、図 3 に底生生物の感受性分布における D4 の地表堆積物曝露および底生無脊椎動物の慢性毒性 NOEC 値 (mg/kg-OC) に関する確率密度関数 (PDF) および累積分布関数 (CDF) を示す。

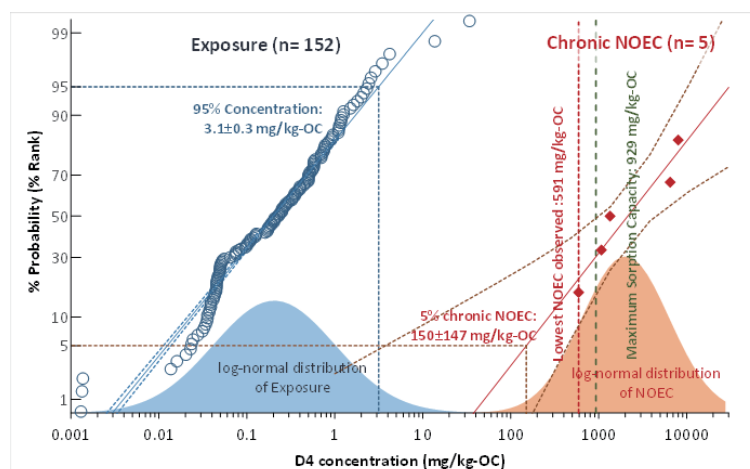


図 3 : D4 の堆積物に関するリスク判定

D5 の堆積物に関するリスク評価について、図 4 に底生生物の感受性分布における D5 の地表堆積物曝露および底生無脊椎動物の慢性毒性 NOEC 値 (mg/kg-OC) に関する PDF および CDF を示す。

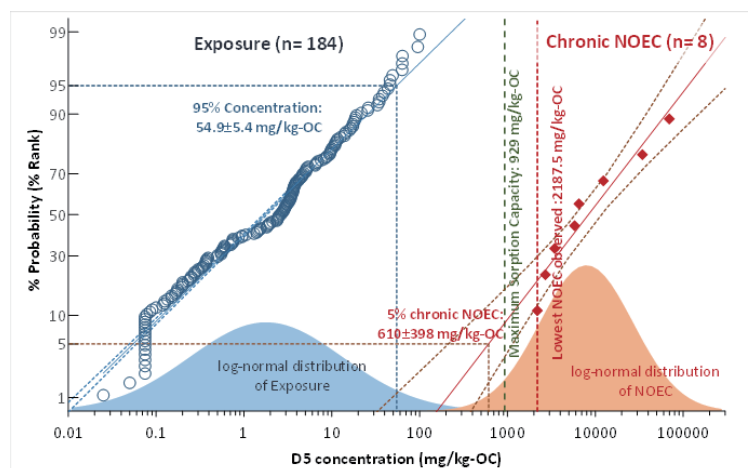


図 4 : D5 の堆積物に関するリスク判定

これら 2 つのグラフにおいて曝露量および慢性 NOEC は重複していない。これらの結果は D4 および D5 が低リスクであることを示しており、D6 についても結果は低濃度において同様であった。

結論

cVMS は、信頼性のある生態毒性および環境モニタリングに関するデータベースがあり、ユニークな物理的及び化学的特性値を持つため、環境中で著しい曝露量で存在

する機会を少なくしている。それらの環境中での濃度は低く、堆積物および空気へと優先的に分配される。確率的影響および曝露評価によれば、水生生物および堆積物中の生物に対するリスクを示さない。結論として、定量的 WoE 手法およびリスク評価を用いることにより、意図したとおり使用した場合、cVMS はヒト健康や環境にリスクを与えないといえる。

質問

1. シリコーンは安全であり、リスクがないと理解していますが、異常値の出た試験が1件あります。なぜあなたがこのデータを受け入れないのか、その理由をご説明いただけますか？

オヨギミミズ科に関する試験の問題は、試験を行ったときの人工堆積物の有機物が最善ではなかった点です。また、蠕虫は、その頭部を切断し同期化する必要がありますが、それがなされていませんでした。それは試験のガイドラインに合致していません。そのことがバラツキを大きくし、この結果を偶然招いた可能性があります。そのため、自然堆積物を用いさらにガイドラインに従って蠕虫を同期化することを行い、再度試験を行いました。

2. 品質スコアのプロットと図4のグラフとの間の関係についてご説明いただけますか？

私たちは、累積分布または確率密度関数を作成するため、自らが保有する環境モニタリングデータをすべて利用します。量的な証拠の重みは、すべてがどのように納まるのかを私たちが知る一助となります。私たちは回帰式を立ててから、最小無影響量をプロットしました。これは確率論的です。なぜなら、95 パーセンタイル値の濃度および5 パーセンタイル値の影響を含む分布だからです。したがって、これは非常にコンサーバティブです。

魚類およびほ乳類における D4 および D5 の薬物動態挙動： D4 および D5 はなぜ蓄積しないか

Kathleen Plotzke

ICCA-LRI Chair, Dow Chemical USA

生物蓄積に関する懸念：生物濃縮

当該化学物質が食物網を移動するにつれ生物濃縮するかまたは生物希釈するかを判断することは、きわめて重要である。高取込みまたは非代謝性の化学物質の場合は、栄養段階が上がるにつれて濃度が増加するが、低取込みまたは高代謝性の化学物質の場合は、栄養段階が上がるにつれて濃度が低下する。標準的な BCF が cVMS の生物濃縮の適切な指標とならない理由は、ラボでの標準的な BCF 試験では、D4、D5 および D6 のような高親油性、難水溶性かつ代謝性の物質が環境中で生物濃縮を生じるかどうかを正確に予測することができないためである。高親油性の物質が環境中で生物蓄積を生じる場合は、経口曝露が主な取込み経路となる。したがって、生物濃縮の可能性を推測するためには、環境中のさまざまな生物においてこうした物質の取込み、代謝および消失のプロセスを理解することが不可欠である。

水生生物での生物濃縮に影響するプロセス

2015 年、Mackay らは cVMS のような超疎水性化合物の蓄積性の評価において物理・化学的特性が果たす役割の重要性を検討した。「超疎水性」という性質は $\log K_{ow}$ が概ね 7 を超える物質に該当し、D4、D5 および D6 もこれに含まれる。Mackay らは取込み量の計算に用いられている従来の計算式と水生生物の単純蓄積モデルをまとめ、疎水性や代謝の役割を含むさまざまな要因の重要性を検討した。取込み量が排泄量を有意に上回る場合は、生物蓄積が起こる。水生生物での生物濃縮に影響するプロセスに関して言えば、ADME がきわめて重要となる。生物相における当該化学物質の濃度は、鰓および食事からの取込み量から、鰓、排泄および代謝による消失量を減じた値となる。

魚類での D4 の代謝を例にとると、ニジマスを用いたラボ試験で *in vivo* 代謝が測定されている（図 1 参照）。ニジマスに D4 投与後、胆汁中または尿中に検出された親 D4 はまったくないかまたはごくわずかであった。また、このボーラス投与後 96 時間代謝試験の例では、 k_M は 1 日あたり 0.01 を超えると推定された

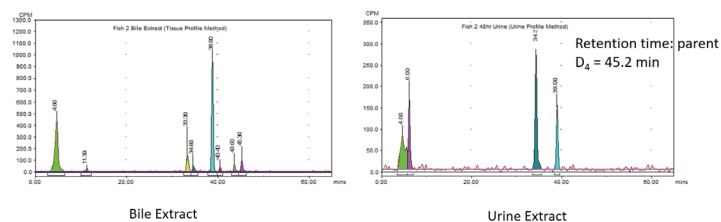


図 1：魚類での D4 の代謝（例）

本試験の結果は、D5 の結果と同じであった。消失は、代謝産物の腸肝循環を伴う胆汁排泄による糞中排泄と尿中排泄によって起こる。D4 も D5 も、ニジマスでの生体内半減期は 7 日未満である。食物網の cVMS には代謝があり、取込不足のため、生物希釈が起こる。In vitro でも in vivo でも、試験結果は魚類では cVMS が代謝されることを示していた。より適切な環境濃度および用量に関しては、シリコン工業会の資金提供により Roskilde University の Henriette Selck が底生生物について、Simon Frazer University の Frank Gobas が魚類について、それぞれ新たな代謝試験を実施している。

陸生生物およびヒトでの生物濃縮に影響するプロセス

陸生生物およびヒトでの生物濃縮を推測する際も、やはり ADME のプロセスが重要である。生物相における濃度は、皮膚 / 吸入および食事による取込み量から、呼吸、代謝および排泄による消失量を減じた値となる。これは単純なマスバランスであり、取込み量が消失量を有意に上回る場合は、生物蓄積が起こる。ほ乳類（げっ歯類およびヒトを含む）における D4 および D5 の大規模薬物動態試験では、D4 および D5 は呼吸により排泄されるかまたは極性代謝産物として尿中に排泄されることにより、速やかに消失することが確認された。この効率的な消失プロセスにより、ほ乳類では D4 および D5 の生物蓄積が起こる可能性はまずないと考えられる。このプロセスを図 2 に示す。

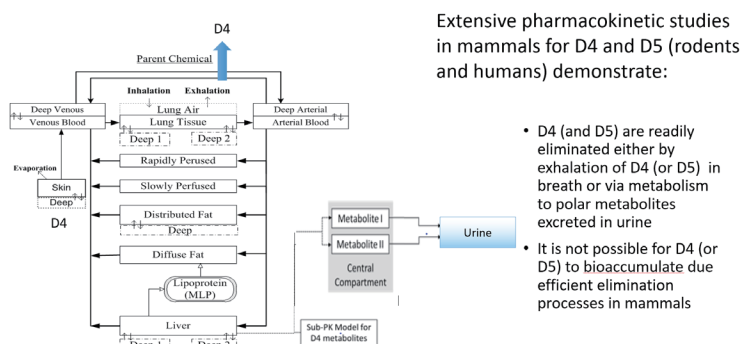


図 2：ほ乳類における D4 の呼吸排泄および代謝（例）

図 3 は D4 曝露後のほ乳類の尿中代謝産物のプロファイルであり、尿中に親 D4 が検出されないことを示している。D5 曝露でも同じ結果が認められている。

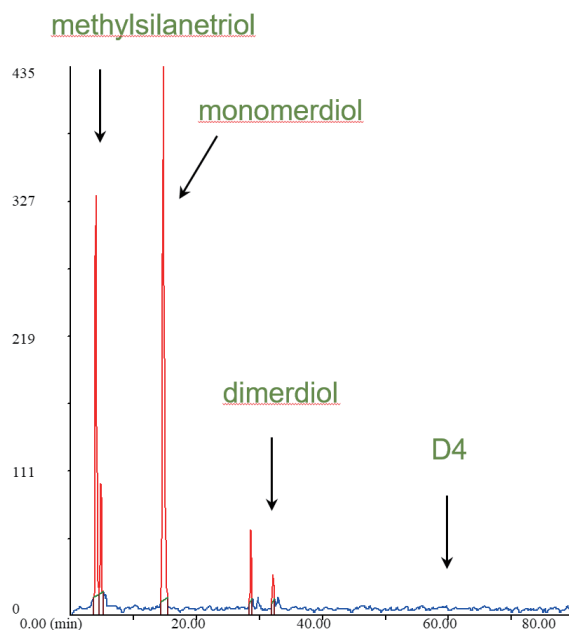


図 3 : D4 曝露後のほ乳類の尿中代謝産物のプロフィール

要約

サケ科に属するニジマスでは、**cVMS** は代謝 / 生体内変換を受ける。現在、適切な環境中曝露量 / 用量の条件下で魚類および底生無脊椎動物を用いた試験が進行中である。陸生生物では **cVMS** は代謝または呼気により速やかに排泄され、フィールドデータは生物希釈することを示している。ヒトでは **cVMS** は代謝または呼気により速やかに排泄され、濃度の経時的増大は起こらない。

質問

1. 魚類代謝試験では、どのようにして生体内半減期を計算したのか？ 全身から求めた値であるか？

全身および血中濃度を経時的に評価した。ほ乳類の試験で行うものと同じである。

2. **D4** または **D5** の生物蓄積性は低いということを示唆しているように思われるが、先ほど **BAF** は約 5000 であるという報告があった。この点についてどう思うか？

質問者はこれらの物質の水中濃度を **BCF** で維持し、親油性の物質を親油性の魚に分配している。しかし環境中では水中の濃度は低いため、主要な曝露経路にはならない。しかし、これらの物質は堆積物中には存在するため、経口曝露を評価することがきわめて重要であり、これには代謝が重要な役割を果たしている。

3. これは古典的 **POP** とは異なると考えて良いか？

古典的 **POP** は容易に代謝されないのに対し、これらの物質では代謝が重要な役割を果たすという点で非常に異なるといえる。

4. これらの物質の代謝においては、どのような反応が起こっているのか？

これは酵素的代謝である。げっ歯類を用いて詳細に検討したところ、**P450** 酵素によ

る脱メチル化により環が不安定化し、単純な加水分解を受けることが確認された。

5. *D4*、*D5*、*D6* が代謝されると、水溶性のアルコールが生じる。これらの化合物の毒性は何であるか？ また、これらの物質の長距離移動性についても考える必要があるのではないか？

毒性に関しては、急性水生毒性試験を行ったが、最高試験濃度でも何も認められなかった。長距離移動または PBT に関しては、これらの化合物は水溶性が高く、 $\log K_{ow}$ がきわめて低いため、生物蓄積は起こらない。遠隔地の大気中に検出される可能性はあるが、それは *cVMS* の分解によって生じたものであろう。

6. *CYP P450* は肝酵素であり、孵化したばかりの魚では *CYP* 濃度が低いため、稚魚が懸念される。稚魚での毒性が低いことを示すエビデンスはあるか？

実際に重要なのは曝露コンポーネントである。有害作用を引き起こす可能性のある唯一の作用機序は麻薬作用機序であるが、麻薬作用を引き起こすほど十分な量の曝露は起こらない。麻薬作用を引き起こすためには、高濃度に到達する必要がある。

D4 および D5 の有害性評価と健康リスク評価

Wolfgang Dekant

Department of Toxicology, University of Wurzburg, Germany

D4 および D5 の毒性に関する既存の試験

ガイドラインに則った試験は、有害性評価に関係のあるエンドポイントをすべてカバーしている。D4 および D5 はマイクロエマルジョンにより経口投与すると、消化管から吸収される特性があるため、試験は吸入曝露により行われた。D5 は約 160 ppm 以上、D4 は約 700 ppm 以上でエアロゾルが生成されるため、吸入試験に用いられる濃度には限界がある。既存の試験から、D5 の反復投与試験で影響を受けたエンドポイントが多数認められた。28 日間の試験で肝重量に可逆性の増加が認められ、NOEC は 28 ppm 超であった。28 日間の試験で肺重量の増加および肺泡マクロファージ集簇が認められ、NOEC は 10 ppm であった。1 世代および 2 世代試験では、発生および受胎能への影響は認められなかった。160 ppm の 2 年間吸入曝露で、子宮内膜癌の発生率にわずかな増加が認められた。

D5 のリスク評価

肝臓に認められた CAR 介在性の CYP450 誘導による可逆性の変化は、肝臓の病理組織学的変化を伴わないため、有害反応ではなく、適応反応であると考えられる。軽度の肺への影響は、軽度刺激の反復吸入曝露に対する典型的な反応である。子宮の腫瘍誘導は、D5 のドーパミン様作用モードによりラットの発情周期が変化し、標的組織の内因性エストロゲンへの曝露が増加することにより起こる。

肺への影響のリスク評価に関しては、SCCS は、D5 の吸入曝露によるリスク評価の出発点 (PoD) として気道への局所影響の NOAEC である 49 ppm を用いており、曝露 / 安全マージンを算出するため、740 mg/m³ を PoD として D5 の大気中濃度を比較している。曝露 / 安全マージン (MoS、MoE) の計算は、吸入試験での肺重量の単位あたりの D5 曝露量と消費者の肺重量の単位あたりの D5 曝露量の比較に基づく。局所影響は、標的の曝露量によって決定される。また、肺に侵入するのは小さい粒子のみであるため、D5 エアロゾルの粒子の大きさも考慮に入れる必要がある。

気道への局所影響の PoD は、D5 の 90 日間蒸気吸入試験から算出された。肺への影響の NOAEC に相当する PoD は、49 ppm または 0.75 mg/L である。オスのラットの吸入量は 20.5 L/h である。曝露時間は 1 日あたり 6 時間であり、これを 1 週間あたりに換算すると、5 ～ 7 日となる。本試験のオスのラットの平均肺重量は 1.02 g であった。このため、吸入の PoD は、ラット肺 1g あたり 65 mg/日と算出された。

こうして算出された消費者のエアロゾル製品の吸入による D5 の気道曝露量とラット

での調整後 PoD に対する曝露マージンは、ヘアスタイリングのエアロゾル、ヘアトリートメントのエアロゾルおよびデオドラントスプレーから吸入される D5 にはリスクがないことを示している。

子宮の腫瘍誘導に関しては、D5 には遺伝毒性はなく、エストロゲン様作用もなく、子宮で細胞毒性反応を誘導しない。D5 のドーパミン様活性は、老齢 Fischer 344 ラットで発情日数の増加を引き起こした。しかし図 1 に示すように、試験結果はエストロゲン曝露量の増加を示している（図 1）。

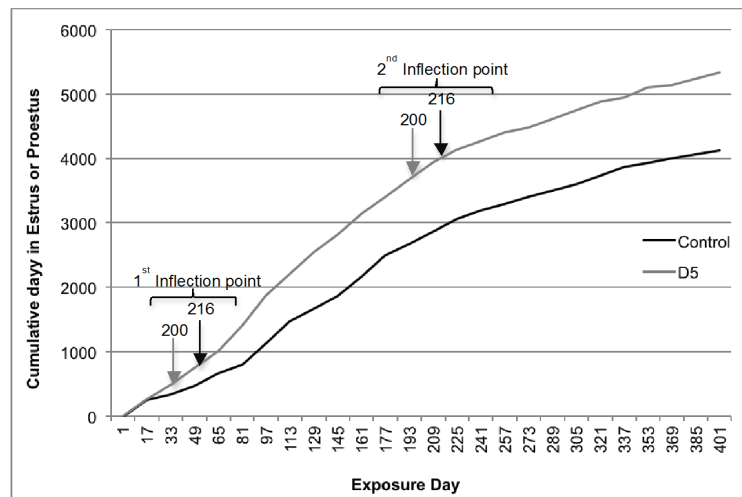


図 1：子宮の腫瘍誘導

D4 の反復吸入試験で影響が認められたエンドポイント

有害性データは非常に優れていた。肝臓重量に D5 と同じ可逆性の増加が認められた。軽微な鼻粘膜の杯細胞増殖、肺の間質性炎症および腎臓重量の増加も認められた。慢性進行性腎症も認められたが、これはヒトでは起こらず、ヒトへの関連性はない。発生への影響は認められなかったが、Sprague Dawley ラットに交配の少なくとも 28 日前から交配日を通して 1 日 6 時間、D4 を全身吸入曝露させた 1 世代生殖毒性試験では、700 ppm で着床痕数の減少および平均生存同腹仔数の減少が認められた。妊娠 21 日目から授乳 4 日目まで雌ラットの曝露を中断し、出生後 28 日目に仔を屠殺し、検査した。

また、交配の少なくとも 70 日前から仔の出生後 21 日目の離乳まで 1 日 6 時間、D4 を全身吸入曝露させる 2 世代生殖毒性試験も行われた。本試験では 700 ppm で F1 の交尾率および受胎率の低下、500 ppm および 700 ppm で F0 および F1 の平均生存同腹仔数および平均産仔数の減少、700 ppm で F1 メスの発情周期延長、700 ppm で黄体数および妊娠回数の減少が認められた。しかし、オスの生殖エンドポイントには有害な影響を認めなかった。

Fischer 344 ラットへの D4 の 24 ヶ月間吸入曝露による子宮の病理組織学的所見への影響に関しては、対照群との間に認められた唯一の統計学的有意差は、700 ppm での子宮内膜上皮過形成の増加であった。また、子宮内膜腺腫にも統計学的に有意な傾

向が認められた。

図 2 は、D4 のドーパミン様活性による子宮のエストロゲン曝露量の増加を示したものである。

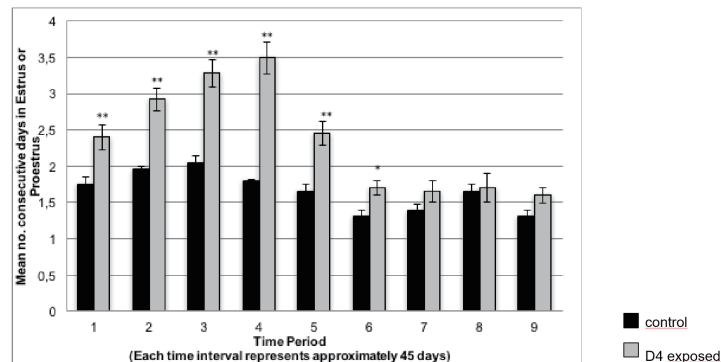


図 2 : D4 のドーパミン様活性による子宮のエストロゲン曝露量の増加

D4 には遺伝毒性はなく、エストロゲン受容体への親和性はごく弱く、エストロゲンとしての作用はないことが確認された。

D4 のドーパミン様活性によるプロラクチン減少によって起こる子宮の腫瘍誘導とヒトへの関連性

図 3 は、ラットにおける、プロラクチン減少が子宮内膜過増殖を引き起こす作用モードである。

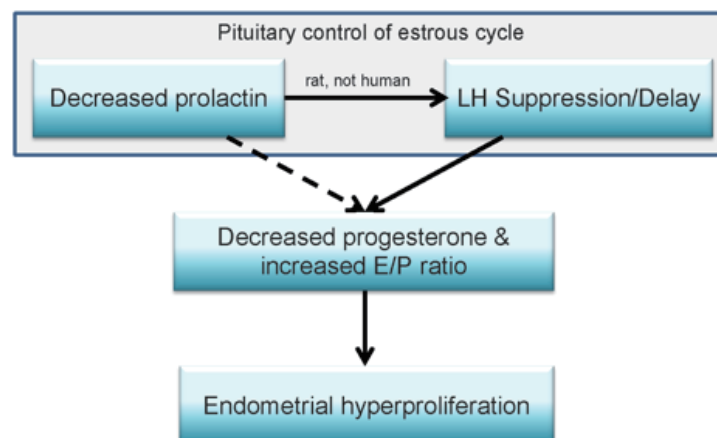


図 3 : D4 のドーパミン様活性によるプロラクチン減少によって起こる子宮の腫瘍誘導とヒトとの関連性

しかしながら、ラットで認められた LH（黄体形成ホルモン）抑制/遅延はヒトとの関連性がきわめて低いことに注意する必要がある。これは、ヒトではプロラクチンが減少しても、LH 急上昇の抑制が起こらないためであり、図 4 は、ラットでは交尾

能および受胎能の低下を引き起こす事象の連鎖がヒトでは「LH 急上昇抑制」のポイントで遮断されることを示している。

Key steps in mode of action	Data support	Possible in humans
Increased dopamine activity	There are no data on D4 and dopamine in humans, but it is theoretically possible that a chemical exposure could increase dopamine activity, as do some pharmaceutical products.	1
Decreased prolactin	An increase in dopaminergic activity will decrease prolactin in humans	1
Decreased LH surge	A decrease in prolactin is not associated with a decrease in LH surge in humans.	0
Inhibition/delay of ovulation and/or inadequate corpus luteum	A sufficient decrease in LH surge will inhibit or delay ovulation in humans. However, control of LH is very different in rodents compared to primates and humans.	1
Decreased mating, fertility	Inhibition of ovulation will decrease fertility in humans.	1
Total		0

0, not relevant since specific step in mode of action is not possible in humans due to species differences in biochemistry/physiology/anatomy;
1, step possible based on human biochemistry/physiology/anatomy. If an early step in a mode of action is scored as 0, further downstream steps are not possible and the mode of action is therefore not relevant in humans

図 4：メスの受胎能に関する D4 のドーパミン様作用モードとヒトとの関連性

要約

リスク評価に関係のある D4 および D5 の毒性エンドポイントは、すべて作用モードが明らかにされている。実験で確認された D4 および D5 による子宮の腫瘍誘導およびメスの受胎能に対する影響（D4）の作用モードには、ヒトとの関連性はない。D4 および D5 の肺への局所影響は、適切な用量測定法（dosimetry）を用いた吸入を行うことで健康リスクの評価に用いることができると思われる。

質問

1. この 2 つの物質について、あなたが CLP の分類を行うとしたら、GHS 区分に関してどのような結論を出しますか？
- 区分はつけないでしょう。腫瘍が認められているため、欧州ではおそらく CMR 区分 2 に分類されるでしょう。規制が絡んでいるため、たとえヒトとの関連性がなくても、何らかの区分をつけざるを得ないでしょう。

ラウンドテーブル／ラップアップ

質問：

1. 環境中のサイクリクスとその分解について、分解のメカニズムと環境中での安定性についてご説明いただけますか？
2. ヒトの健康に関して、鼻または肺といった呼吸器系にはどのような影響がありますか？
3. *Dr. Dekant* のプレゼンテーションに関してです。各実験で使用されたラットは何匹ですか？

(Plotzke) これらの物質の残留性に関して、現時点で公表されているデータは多数あります。水中に関しては、とりわけ D4 は、水中で単純な加水分解を受けます。環状構造が開き、より水溶性の高い物質に分解され、さまざまな pH 値でさらに加水分解を受けられると思われます。土壌中に関しては、サイクリクスを分解するのは粘土触媒です。乾燥した土壌ほど速やかに分解されます。土壌が湿潤であると、cVMS は大気中に移行します。大気中のヒドロキシラジカルによる分解に関するデータもあります。私たちは現在、別の分解メカニズムも探索していますが、大気中では速やかに水溶性物質へと分解されます。より残留性が高いのは、底質中です。このため、親物質の濃度を把握し、このコンパートメントに関連した有害転帰の可能性を確認する必要がありますが、これはリスク評価アプローチによって容易に評価することができます。代謝に関しては、このプロセスは水溶性物質に分解されるという点では同じであり、これが排泄されると、最終的にはシリカと CO₂ に分解されるはずです。

(Maecker) ラボ試験は規制目的では pH 7 で行われますが、ある研究で、欧州の表層水の平均 pH は 7.9 であることが分っています。加水分解の速度は非常に速く、温度には依存しません。

(Plotzke) ヒトの健康に関しては、最後に Dekant 教授が答えてくださると思います。肺への影響に関して言えば、カナダ保健省や米国化粧品成分審査委員会、英国安全衛生庁など、多くの規制当局がロバスト（確固たる）データを検討したことを指摘しておく必要があります。リスク評価アプローチを適用した場合には、ヒトの健康に対するリスクはないという結論が出されています。しかし、GHS はハザードベースであることを忘れてはなりません。ときに私たちは、作用機序のデータを獲得し、ヒトとの関連性を検討する前に、GHS に関する意思決定を行わざるを得ない場合があります。もし私たちが今分かっていることを予め知っていたなら、D4 にさえ GHS 分類されることはなかったでしょう。オーストラリアはヒトの健康に関する審査を行い、これらの物質が本来の用途で使用される限り、ヒトの健康へのリスクはないと説明しています。

(Dekant) 問題は、オーストラリア、英国および米国といった国に対し、欧州はより

保守的であるということです。アングロサクソンは、有害性よりもリスクに主眼を置いています。リスクがないということは、エビデンスによって十分に裏付けられています。遺伝毒性を示唆する作用機序はありません。EFSA(欧州食品安全機関)も、これを検討すれば、現行の使用状況ではリスクはないという結論に達するでしょう。

(Solomon) 評価はカナダ環境省とカナダ保健省によって行われており、彼らは仲介がない限り、互いに話すことはありません。リスクはごく軽微であるという結論であったため、私たち委員会ヒトの健康に関する問題を検討する必要はないと指示されました。

(Plotzke) もう1つのポイント、試験ですが、ヒトの健康、あるいは陸生生物に関して、毒性試験をどのように行うかを検討することは重要です。私たちは、生物を可能な限り最高の濃度に曝露することを要求されています。陸生の観点から言えば、ラボで行われる曝露と環境中で生物が受ける曝露の違いを理解する必要があります。あなたが陸上または環境中で500 ppm、あるいは700 ppmの吸入曝露を受けることはまずないでしょう。動態をみると、高濃度では動態が非線形になることが分かります。したがって、環境中に認められるような低用量で同じ影響が認められることはないでしょう。

(Dekant) げっ歯類のデータは、動態モデルの実験的裏付けとしては非常に優れています。動態の予測はラットによる反復吸入の測定値によって裏付けられています。

4. 評価方法についておたずねしますが、サイクリクスの試験に推奨される方法はどのようなものでしょう？BMFはサイクリクスの評価に適していますか？

(Solomon) 有害な影響を受けるためには、有害な作用を引き起こすレベルで曝露を受けなくてはなりません。曝露量が少ないために生物濃縮が無視できるレベル、またはごく軽微にとどまると、有害事象を引き起こす反応を生じることができません。当該マトリックスで達成しうる最高濃度で毒性が認められなければ、生物蓄積や生態蓄積は問題にはなりません。

(Plotzke) BMFに関してですが、もちろん、すべての化学物質についてフィールドで栄養蓄積試験を行うことはできませんので、フィールドで生態蓄積がどのようにして起こるか、その挙動を理解するためには、別の方法が必要です。これらの物質に関して言えば、その方法の1つが代謝であり、さまざまな生物で代謝変換率を検討することです。

(Hashizume) 私もそう思います。cVMSに関しては、BCF試験よりもBMF試験の方が妥当です。cVMSに関しては、フィールドデータ、TMFデータおよびin vitroデータが獲得されています。私たちが把握していることを明らかにするためには、これらのデータを統合する必要があります。

(Plotzke) 私たちはこのデータセットからフィールドで起こっていることを学習することにより、他の化学物質についても生態蓄積をよりよく理解するための情報を提供することができます。コンタミネーションの可能性があるため、これらの物質を分析するのは、非常に困難です。分析に際しては、細心の注意を払う必要があります。

シリコーンベースのカラムを使用すると、誤った結果を導くデータを作成しかねません。大気中で何が起こるかと言えば、分子の捕獲に吸着マトリックスを使用すると、吸着剤に付着した D5 が D4 と D3 に分解することがあります。各物質の正確な濃度を記録するためには、こうした現象が絶対に起こらないようにする必要があります。

(Horii) 私たちは生活のなかで多くのシロキサンを使用していますので、シロキサンを分析する際は、注意する必要があります。シロキサンを身につけていると、ラボ内の空気中濃度が増大します。こうした化合物を測定する際は、単純で迅速な方法を用いる必要があります。私たちのラボでは、必ず新鮮な溶剤を使用しています。こうした注意を払うことが不可欠です。

(Solomon) カナダ環境省では環境中の D5 の測定を試みましたが、非常に厳しい問題がありました。これを実行するためには、クリーンルームを設置しなければなりません。化粧品やヘアトリートメントを使用している者は、施設への立ち入りを禁じられました。ブランク値が環境中の数値を上回ると、問題が生じます。南極でのシロキサンに関する論文からは、測定時にさまざまなミスが生じている点が確認されました。彼らはあらゆるミスを犯したため、品質スコアは 4 点満点中 0.05 点でしたが、それでも査読付き雑誌に掲載されました。

(Dekant) 一般的な問題として、微量分析では、とりわけ広範に使用されている化学物質に関しては、細心の注意を払わなければなりません。

(Mihaich) これは、査読付き論文を読む際に注意が必要であることを意味しています。論文を詳細に吟味してミスを見つけたとき、私たちは科学者として、フィールドの人々と協力し、本当に起こっていることを確認する必要があります。

5. 金属イオンが存在しない場合、人体の吸収に影響はありますか？ シロキサンが金属イオンによってキレート化した場合、皮膚吸収にはどのような影響がありますか？

(Plotzke) 皮膚吸収のデータに関しては、組成 (D4/D5) に関係なく、皮膚上では安定していることが分かります。そのほとんどは親 D4 または D5 として皮膚から揮発しますので、皮膚上では反応は起こりません。浸透に影響を及ぼすのは揮発性です。

(Dekant) 揮発性は重要です。キレート化する部位がないため、錯体は形成しません。この物質は揮発しますので、吸収はごくわずかです。

(Plotzke) 吸収は D4 で 0.1%、D5 ではそれ以下です。

(Solomon) ヒトの皮膚は非常に湿潤であり、これらの物質は水溶性が低いため、皮膚に浸透することはまずないでしょう。昆虫のデータは見たことがありませんが、昆虫には親油性の外膜がありますので、非常に興味深いです。

6. 分解に関してですが、シリコーンの特性の 1 つに、酸化、オゾンまたは UV 曝露に対する耐性があります。それにもかかわらず、D4 や D5 はなぜ大気中で容易に分解するのでしょうか？

(Plotzke) D4 と D5 は、耐分解性の丈夫で安定性のあるポリマーを構成するモノマーです。D4 と D5 はポリマーの原料となりますが、ポリマーの挙動とは大きく異なります。

(Maecker) ポリマーでの反応は非常に異なります。D4、D5 および D6 の半減期に関して言えば、分解メカニズムがヒドロキシラジカルのみであるとするよりも速やかに分解します。この事実は、これらの物質を分解するメカニズムが他にも存在することを意味します。私たちはこうしたメカニズムを見つける必要があります。

(Solomon) 私も大気中の分子はそうであると思います。揮発性がありますので。しかし製品の表面では、ヒドロキシラジカルによる反応が起こりにくいため、大気中に比べて安定性は高くなるでしょう。

7. あなたは CAR による CYP 1/CYP 2B 誘導を提唱されていますが、私は遺伝子発現のクロストークがあると考えています。このクロストークによる間接的な影響があるのではないかと思います。

(Dekant) どの P450 活性が誘導されるかについては、相当なデータがありますので、これは主要な経路です。P450 の活性には常に重複がありますが、重要なのは、P450 の誘導がフェノバルビタールに非常によく似ているということです。第 2 に、肝臓重量の増加が認められていますが、病理組織学的所見は認められていないため、有害な事象ではないことが示唆されます。相互作用に関して言えば、これはかなりの高濃度でなければなりません。すなわち、薬物相互作用が起こるとき、当該薬物の血中濃度は少なくとも $\mu\text{g/L}$ または mg/L 単位になりますので、チトクローム P450 の阻害または誘導に依存して特定の相互作用が起こる可能性はあります。別の物質の生体内変換を変化させることを示すエビデンスはありません。環境中の曝露量が D4 や D5 より高い物質でも、何かを観察することは困難です。

(Plotzke) あなたは核内受容体間のクロストークのことをおっしゃっているのでしょうか？私たちはそれをフェノバルビタールに照らし、とりわけ CAR と PXR の相互作用を検討しました。たとえ肝臓肥大を生じ、フェノバルビタールとの類似性があったとしても、2 年後も肝臓腫瘍を生じることはありません。

8. 規制に関してですが、欧州では洗い流し用途のパーソナルケア製品への使用が規制される可能性があります。これに関するあなたの予測はどのようなものですか？

(Maecker) 洗い流し用途のパーソナルケア製品の規制は、欧州委員会によって決定されます。まず EU の官報に発表があり、24 ヶ月間の移行期間が設けられます。これを過ぎると、D4 または D5 を 0.1% 以上含む製品は販売できなくなります。また、規制の効果を確認するため、水処理施設に対する影響を評価する水域の監視プログラムも同時に実施されることが予測されます。効果が認められない場合、どのような追加措置が可能であるかを検討することになるでしょう。そして、すべての加盟国が同意しなければなりません。残念ながら、欧州委員会はすでに欧州化学物質庁 (ECHA) にパーソナルケア製品について別の規制を作成するよう依頼しており、彼

らはこれを拒否することができません。欧州化学物質庁は詳細を検討しなければならず、欧州のすべての当事者に関係データの提供を求めました。欧州化学物質庁が次に行うのは、このデータを無期限で審査することです。その後、附属書 XV の書類を作成することになりますが、発表までに 1 年があります。

私たちは工業界として、これらの化合物が PBT ではないことを確信しています。このため、私たちは EU の加盟国や規制当局も同じ結論に達することができるように、絶えず議論を続けています。私たちは 11 月に行われたドイツの規制当局とのワークショップで、これについて話し合いました。8 月 1 日、彼らはリスク管理オプション分析 (RMOA) を行うことを発表し、私たちを驚かせました。しかし、彼らは有害性評価のレベルから開始しており、このため最新の情報を勘案し、再び PBT 評価を行おうとしています。これは良い展開です。なぜなら、私たちは構造的な方法で QWoE によるプロセスを指導することができるからです。欧州の人々にも、化学的性質が異なること、そして、この評価プロセスを採用する必要があることが明らかになりつつあります。

PBT ヒューリスティクス (経験則) と基準の適用方法に関して言えば、D4 のような物質がいったん POP リストに掲載されてしまうと、ストックホルム条約の加盟国でどのような評価が行われたかは問題ではなくなります。加盟国は、この問題について独自の意思決定を行うことができなくなるでしょう。

9. PBT 評価の附属書において証拠の重み付けに関する記述が改定されました。これについてご説明いただけますか？

(Maecker) POP および PBT に関して、現在、欧州では 2 つの REFIT プログラムが進行中です。これは新しいことではありません。化学産業は、物質の評価方法について情報と見解を提供することができます。附属書 XIII にも、数値的基準に加えて証拠の重み付け (WoE) に関する記述が掲載されています。しかし問題は、これを正確に、透明性を持って、あるいは繰返し可能な方法で実行できる人がいないことです。誰もが同じ方法で WoE を適用できるようにするためには、WoE の適用方法に関するガイドラインに記載されるような透明性のある方法が存在しなければなりません。しかし、欧州にはまだありません。

10. 証拠の重み付けアプローチをどのようにして導入するのですか？

(Solomon) 難しいことではありません。スコアリングガイドを作成し、これを試験や報告に適用するだけです。しかし、これを実行するのはあなた方が思うよりも時間がかかります。とりわけ、すでに公表されている試験に関しては、彼らが何をしたかを理解するのが非常に難しい場合があります。ひどい論文であれば、内容を理解するのに 2 日かかることもありますし、GLP 試験は 1 時間で済むこともあります。また、ミスを発見するには、GLP のような QA プロセスが必要です。透明性がある限り、厳格なスコアリングシステムはそれほど重要ではありません。私たちはスコアリングメカニズムに関係なく、同じ結果に行き着くべきであり、透明性は不可欠です。

Ellen は、95 パーセント濃度と NOEC の比較について述べました。私たちは底質の決定論的リスク評価を行ったとき、底質に関しては、非常に保守的な 99.9 パーセント濃度を用いました。これは意図的でした。なぜなら私たちは、これらが問題を引き起こすことはないと考えているからです。これが可能であった唯一の理

由は、データセットが非常に優れていたからです。

(Plotzke) 新しい方法、その適用方法を検討し、全てのデータを検討することが重要です。私たちはスクリーニング用の基準が重要であることは理解していますが、証拠の重み付けのようなアプローチでは、また別のデータを検討しなければなりません。最も重要なことは、プロセスを文書化し、透明性を持ち、他の専門家と一緒に検討することです。

閉会の挨拶

桜井 恵理子

シリコン工業会 会長

まず、本日ご講演いただきました、当分野の世界的権威である演者の皆様に深く感謝申し上げます。また、ワークショップに積極的に参加し、成功に導いてくださいました参加者の皆様にも心から御礼を申し上げます。

本日のテーマはわたしたちの多くが注目する話題であり、非常に質の高い質疑応答と討議が繰り広げられました。「証拠の重み付け (Weight of Evidence)」の科学的プロセスを学べたことは大変有意義でした。わたしたちはますます、規制における「証拠の重み付け」の重要性を確信しています。

Solomon 博士には是非、大学で行っていらっしゃるような「証拠の重み付け」に関する短期講習を、近い将来、わたしたちにも開催していただきたいと考えております。

化学産業におけるわたしたちの重要な使命の1つが、イノベーションです。わたしたちのイノベーションは、自動車、電子工学、パーソナルケアといったさまざまな川下産業のイノベーションの礎となります。また、わたしたちにとって重要なもう1つの使命が、サステナビリティへの貢献です。

わたしたちは、科学的根拠に基づく化学物質管理のため、最新の知識と情報と、また、専門の先生方と考える場を提供し続けたいと考えております。

