

欧州連合(EU)における植物保護製品/バイオサイド製品の活性物質の内分泌攪乱性のデータ要求と判断基準および新判断基準適用後の評価手続き



住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター

原 田 浩 子
龍 崎 美 香
山 根 慶 子
藪 下 晴 津 子
松 下 秀 則
小 高 理 香
太 田 美 佳

Data Requirements and Scientific Criteria for the Determination of Endocrine Disrupting Properties of Active Substances Contained in Plant Protection Products or Biocidal Products in the European Union, and the Assessment of Endocrine Disrupting Properties of Active Substances after the Implementation of the New Criteria

Sumika Technoservice Corporation
Regulatory Affairs & Chemical Safety Center
Hiroko HARADA
Mio TATSU
Keiko YAMANE
Setsuko YABUSHITA
Hidenori MATSUSHITA
Rika KODAKA
Mika OTA

After the Plant Protection Product (PPP) Directive 91/414/EEC and the Biocidal Product (BP) Directive 98/8/EC were replaced by the PPP Regulation 1107/2009 and the BP Regulation 528/2012, respectively, an active substance (AS) having endocrine disrupting properties that may cause adverse effects in humans or in non-target organisms may not be approved in principle. However, new scientific criteria for the determination of endocrine disrupting properties of active substances were set out and applied in 2018. In this article, the data requirements on endocrine disrupting properties, the criteria set out temporarily, the specific scientific criteria laid down, and the assessment procedure after the introduction of new scientific criteria, *etc.* are summarised.

はじめに

欧州連合 (European Union : EU) では、1999年から欧州委員会 (European Commission) が内分泌攪乱物質に関する戦略 (Strategy on Endocrine Disruptors) を策定し、この戦略を考慮してEU法 (legislation) の改訂を実施した。農業分野で使用される製品である植物保護製品 (Plant Protection Product : PPP) の上市に関する指令 (Directive) および非農業分野で使用される製品であるバイオサイド製品 (Biocidal Product : BP) の上市に関する指令それぞれに置き換わったPPP規則 (Regulation) およびBP規則では、活性物質 (Active Substance : AS) の承認 (Approval) に関わるいわゆるカットオフ基準 (Cut-off criteria) もしくは排除基準 (Exclusion criteria) などにヒトや非標的生物 (Non-target organisms) に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性 (Endocrine disrupting properties) を有することが盛り込まれた。

PPP規則下およびBP規則下での化学物質ASに関するデータ要求 (Data requirements) には、内分泌攪乱性に関するデータが追加された。しかしながら新しい科学的判断基準 (Scientific criteria) が設定され2018年に適用されるまでは、内分泌攪乱性を有するかどうかの判断には暫定的な基準が適用された。新しい科学的判断基準適用に際して、内分泌攪乱物質特定のガイダンス (Guidance for the Identification of Endocrine Disruptors) が作成された。また適用前に承認や承認更新 (Renewal of approval) が申請された化学物質ASに関して内分泌攪乱性をどのように評価するかが規定された。

住化テクノサービス株式会社では、長年EUのPPPやBPのAS承認/承認更新についての規制情報調査を実施し、承認/承認更新支援を行ってきた。内分泌攪乱性の有無がAS承認/承認更新の決定に重要な要素となってきたため、内分泌攪乱性に関するデータ要求、暫定基準や新しい科学的判断基準に基づいた内分泌

攪乱性の判断例、新しい科学的判断基準適用前に承認や承認更新が申請された化学物質ASに関する内分泌攪乱性の評価例を収集してきた。その蓄積をもとに、本稿では、PPP規則下およびBP規則下での化学物質ASの内分泌攪乱性に関するデータ要求とともに、暫定基準や新しい科学的判断基準に基づいた内分泌攪乱性の判断例、新しい科学的判断基準適用前に承認や承認更新が申請された化学物質ASに関する内分泌攪乱性の評価手順、そして化学物質ASが内分泌攪乱性を有すると判断された場合に生じ得る影響について概説する。

EUのPPP/BP指令下での内分泌攪乱性に関わる規定

農業分野で使用される製品であるPPPの上市に関する指令91/414/EEC¹⁾は、1991年8月19日にEU官報(Official Journal : OJ)に公表された。非農業分野で使用される製品であるBPの上市に関する指令98/8/EC²⁾は、1998年4月24日にOJ公表された。

内分泌攪乱化学物質に対する欧州共同体戦略³⁾は1999年に採択されたので、PPP指令およびBP指令には、この1999年の戦略は反映されていなかった。

PPP指令91/414/EECの附属書(Annex) VIにはPPPの評価の共通原則が掲載されたが、内分泌攪乱性は含まれていなかった。

附属書IIAに掲載された化学物質ASに関するデータ要求にも内分泌攪乱性に関するデータ要求は含まれていなかった。

BP指令98/8/ECでは附属書VIの「BPドシエ(Dossier、申請用資料およびデータパッケージ) 評価の共通原則」下に内分泌影響が環境に関する影響として検討するものとして参照されていた。しかしながら附属書IIAおよびIIIAに掲載の化学物質ASに関するデータ要求には内分泌攪乱性に関するデータ要求は特に含まれていなかった。

1999年の戦略の項目(Point) 6.3「長期的アクション(Long-term action)」の中に、PPPやBPのカテゴリーに属する物質で内分泌攪乱物質優先リスト(ED(Endocrine Disruptors) priority list)に掲載された物質を考慮してPPP指令やBP指令の改訂を検討することが示されていた。1999年の戦略に関しては、進捗状況が2001年⁴⁾、2004年⁵⁾、2007年⁶⁾、2011年⁷⁾と定期的に報告された。

2004年の文書には、PPP指令91/414/EEC下では内分泌攪乱物質かどうかを確認する試験方法が必要なため、合意された試験方法が経済協力開発機構(Organisation for Economic Co-operation and Development : OECD)により承認(endorse)され次第、それらを経済過程に盛り込めるようにすること、それまでの間は

評価中の物質で内分泌攪乱の可能性のある物質に関しては追加試験を要請することが記されており、いくつかの物質に関しては魚類全ライフサイクル試験が実施されていると記載されていた。BP指令98/8/EC下ではデータ要求に関するガイダンスの技術的覚書(Technical Note of Guidance)が採択されたが、この文書の作成時点でいくつかのエンドポイント(Endpoints)に関して、明確に定義もしくは標準化された試験方法が存在しなかったことが記されていた。

2007年の文書でも調和し世界的に合意された試験プロトコルが存在しなかったため、PPP指令91/414/EEC下ではASの内分泌攪乱性の問題はリスク評価に十分に盛り込まれていないことが記されており、当面の間は評価中の物質で内分泌攪乱の可能性のある物質に関しては追加試験を要請し、いくつかの物質に関しては魚類全ライフサイクル試験が実施されていることが記されていた。PPP指令91/414/EECに置き換わる新しいPPP規則案の中では、内分泌攪乱物質と特定されたASは、提案された現実的施用条件下で人への曝露が無視し得る(negligible)ものでない限り使用を禁止するなど、承認可否決定において内分泌攪乱性の重要性が増すであろうことが記されている。

2011年の報告書には、新しいPPP規則下では、ヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有すると特定された物質は認可(authorise)できないことや、2013年12月までに欧州委員会は内分泌攪乱性の科学的判断基準に関わる規定の採択に向けて草案(draft)を提示することが記されている。生態への影響に関しては非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有する物質も認可できないとされた。しかしながら、ヒトの健康への影響とは異なり、非標的生物については、内分泌攪乱性の科学的判断基準を提示する義務は、欧州委員会には課されなかった。

上述の新しいPPP規則と類似した規定をBP指令に置き換わる新しいBP規則でも盛り込むことになっていた。

PPP指令91/414/EEC下では、2006年12月12日にOJ公表された3件のAS承認指令(指令2006/132/EC⁸⁾、指令2006/133/EC⁹⁾、指令2006/134/EC¹⁰⁾)で承認条件として内分泌攪乱性の試験の提出が要求された。しかしながら提出期限は内分泌攪乱に関するOECDのテストガイドライン(Test Guidelines : TGs)の採択後2年以内と規定された。

承認条件として内分泌攪乱性の試験の提出を要求したAS承認指令では、魚類全ライフサイクル試験の実施を要求したケース(指令2009/77/EC¹¹⁾)も存在する。この試験の実施を要求した最初のケースでは提出期限はASの承認日である2010年1月1日から2年以内となる2011年12月31日とされた。

OECDでの内分泌攪乱性に関わる試験法開発

OECD文書「内分泌攪乱化学物質に関するOECDでの取組」¹²⁾によると内分泌攪乱性を有する化学物質を特定する新しいOECD TGsの開発や既存のOECD TGs更新のために、内分泌攪乱物質の試験および評価(Endocrine Disrupters Testing and Assessment: EDTA)に関する諮問グループ(Advisory Group: AG)が1996年に設立された。この諮問グループにより、「内分泌攪乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワーク(Conceptual Framework: CF)」が作成された。

2012年にOECD試験と評価シリーズ(Series on Testing and Assessment) 150として公表された「化学物質の内分泌攪乱評価の標準テストガイドラインに関するガイダンス文書」¹³⁾には、内分泌攪乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワークの初版(Original)と2011年にEDTA AGにより改訂/更新された版が掲載された。改訂版にはED評価に関係すると考えられる試験法が追加された。2011年改訂のCFには、OECD TGsおよび標準試験法として存在する試験、開発もしくは提案中の試験で内分泌攪乱評価に使用可能な試験が掲載された。

このガイダンス文書では、内分泌攪乱物質は2002年の世界保健機関(World Health Organisation: WHO)「内分泌攪乱物質の科学的現状に関する全地球規模での評価」¹⁴⁾に従って定義され、概念的フレームワークに掲載されている試験結果をどのように解釈するかについてのガイダンスも提供された。

2012年公表のガイダンスは後に更新され、「化学物質の内分泌攪乱性評価の標準テストガイドラインに関するガイダンス文書150改訂版」¹⁵⁾として、2018年に公表された。

EUのPPP/BP規則下での内分泌攪乱性に関わる規定

PPP指令91/414/EECは、2009年11月24日にOJ公表されたPPP規則1107/2009¹⁶⁾で、BP指令98/8/ECは2012年6月27日にOJ公表されたBP規則528/2012¹⁷⁾により置き換えられた。これらの新しい規則ではASの承認に関わるいわゆるカットオフ基準もしくは排除基準が規定され、これらの基準にはヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有することも盛り込まれた(規則1107/2009附属書II項目3.6.5、規則528/2012第5条(1)(d))。PPP規則1107/2009では非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有することもカットオフ基準に盛り込まれた(規則1107/2009附属書II項目3.8.2)。BP規則528/2012では化学物質の登録、評

価、認可および制限(Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals: REACH)に関する規則1907/2006¹⁸⁾の第57条(f)および第59条(1)に従って内分泌攪乱性を有すると特定された場合も排除基準に盛り込まれた(規則528/2012第5条(1)(d))。

内分泌攪乱性を有することでカットオフ基準もしくは排除基準に該当しても、条件を満たせば短い承認期間で承認を可能とする規定がPPP規則1107/2009下とBP規則528/2012下のいずれにも存在する。

PPP規則1107/2009下では、ヒトや非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有することでカットオフ基準に該当しても第4条(7)に規定の条件をすべて満たせば特例(derogation)として5年を超えない期間で承認が可能となる(規則1107/2009第4条(7))。BP規則528/2012下では、ヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有することで排除基準に該当しても第5条(2)に規定の条件の少なくとも一つを満たせば、代替候補(Candidates for Substitution: CfS)とみなされ、初回の承認は5年を超えない期間で、承認更新は7年を超えない期間で可能となる(規則528/2012第5条(2)、第4条(1)、第10条(1)(a)、(4))。

内分泌攪乱性の科学的判断基準はPPP規則1107/2009およびBP規則528/2012がOJ公表された時点では策定されておらず、科学的判断基準が採択されるまでは、分類表示包装(Classification, Labelling and Packaging: CLP)規則1272/2008¹⁹⁾に従って発がん性(Carcinogenicity: Carc.)カテゴリー2と生殖毒性(Reproductive toxicity: Repr.)カテゴリー2に分類されているもしくははされるべき物質は、内分泌攪乱性を有すると見なすとされた。加えて、Repr.2に分類されているもしくははされるべき物質で内分泌器官に毒性影響を有する物質も内分泌攪乱性を有すると見なし得るとされた。

内分泌攪乱性の科学的判断基準に関してはPPP規則1107/2009では2013年12月14日までに欧州委員会は草案を提示、BP規則528/2012では2013年12月13日より前に欧州委員会が採択することが規定されていた。

PPPの化学物質ASに関するデータ要求は、PPP指令91/414/EEC附属書IIのAS承認(=附属書Iへの収載(Inclusion))に提出するドシエのデータ要求のパートAに掲載されていた。

PPP指令91/414/EEC附属書で設定された規定はPPP規則1107/2009の発効日から18カ月以内に欧州委員会により採択される別の法的文書に移行されることになり、ASに関するデータ要求の規定は、ASに関するデータ要求規則として2011年6月14日までに採択されることになった(規則1107/2009第84条(b))。2011年6月11日にOJ公表されたASに関するデータ要求規則544/2011²⁰⁾ではPPP指令91/414/EEC附属書IIの内容を実質的な変更なく引き継いでいる。

現在の科学知識を考慮してデータ要求規則を修正する規定（規則1107/2009第78条(1) (b)）に従い、ASに関するデータ要求規則544/2011は、2013年4月3日にOJ公表されたASに関するデータ要求規則283/2013²¹⁾により置き換えられた。

ASに関するデータ要求規則283/2013では、化学物質ASに関するデータ要求は附属書のパートAに掲載された。パートAの第5節 (Section)「毒性と代謝試験」の項目5.8「その他の毒性試験」下に項目5.8.3として内分泌攪乱性を、第8節「生態毒性試験」では項目8.1「鳥類およびその他の陸生脊椎動物への影響」下および項目8.2「水生生物への影響」下にそれぞれ項目8.1.5および8.2.3として内分泌攪乱性をデータ要求として追加した。

ASに関するデータ要求規則544/2011では、データ要求項目下に試験ガイドラインを掲載していたが、

ASに関するデータ要求規則283/2013では、各データ要求項目に対応する試験方法とガイダンス文書の情報は掲載されず、これらの情報は規則とは別の文書としてOJ公表されることになった。ASに関するデータ要求に対応する試験方法とガイダンス文書の情報は伝達 (Communication) 2013/C 95/01²²⁾としてASに関するデータ要求規則283/2013と同日の2013年4月3日にOJ公表された。

内分泌攪乱性のデータ要求である項目5.8.3、8.1.5および8.2.3の試験方法は2012年にOECD試験と評価シリーズ150として公表された「化学物質の内分泌攪乱性評価の標準テストガイドラインに関するガイダンス文書」の概念的フレームワークに掲載されていた試験方法であった。これらの試験方法を **Table 1** に示す。

ASに関するデータ要求規則283/2013は、OJ公表日2013年4月3日の20日後の2013年4月23日に発効、2014

Table 1 Test methods for the determination of endocrine disrupting properties of ASs indicated in Communication 2013/C 95/01 (OJ 2013.04.03)

Reference to Part A of the Annex to Regulation 283/2013	Test methods	Included in the OECD CF	Level of the OECD CF
5.8.3. Endocrine disrupting properties	H295R Steroidogenesis assay (OECD TG 456)	○	Level 2
	Hershberger bioassay in Rats, A short-term screening assay for (anti) androgenic properties (OECD TG 441)	○	Level 3
	Stably transfected human estrogen receptor-alpha transcriptional activation assay for detection of estrogenic agonist-activity of chemicals (OECD TG 455)	○	Level 2
	Uterotrophic bioassay in rodents, A short-term screening test for oestrogenic properties (OECD TG 440)	○	Level 3
	Pubertal development and thyroid function in intact juvenile/peripubertal male rats assay (US EPA TG ^{*1} 890.1500)	○	Level 4
	Pubertal development and thyroid function in intact juvenile/peripubertal female rats assay (US EPA TG ^{*1} 890.1450)	○	Level 4
	15-day intact adult male rat assay (US EPA 2007)	○	Level 4
8.1.5. Endocrine disrupting properties	-	-	-
8.2.3. Endocrine disrupting properties	Fish short term reproduction assay (OECD TG 229)	○	Level 3
	21-day fish assay: A short-term screening for oestrogenic and androgenic activity, and aromatase inhibition (OECD TG 230)	○	Level 3
	Amphibian metamorphosis assay (OECD TG 231)	○	Level 3
	Fish sexual development test (OECD TG 234)	○	Level 4

*1 US EPA Series 890 Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines. The acronym 'OPPTS' or 'OCSPP', which is included as part of the guideline's number is omitted. The guidelines issued before 2010.04.22, refer to 'OPPTS', whereas those issued after that day, refer to 'OCSPP', because the office name changed from 'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances' and 'OPPTS' to 'Office of Chemical Safety and Pollution Prevention' and 'OCSPP'. This name change did not otherwise affect the guidelines.

年1月1日から適用(規則283/2013第5条(1)(2))となった。

「規則283/2013と規則284/2013²³⁾に従った化学物質ASの承認および化学物質ASの承認更新のドシエ作成に関する申請者へのガイダンス文書」²⁴⁾によると、ASに関するデータ要求規則283/2013とPPPに関するデータ要求規則284/2013に従ったドシエ作成のガイダンス文書は、承認更新規則844/2012²⁵⁾下の承認更新、つまり承認(旧Annex I収載)更新(Annex I Inclusion Renewal: AIR) 第3グループであるAIR3以降の承認更新、および承認申請で2014年1月1日以降に提出されるドシエに適用される。

つまり、2014年1月1日以降にドシエが提出される承認申請およびAIR3以降の承認更新では、内分泌攪乱性に関するデータもしくはデータ提出不要の理由(justification)を提出することが必要になったのである。

PPP規則1107/2009は、OJ公表日2009年11月24日の20日後の2009年12月14日に発効、2011年6月14日から適用(規則1107/2009第84条)となった。

PPP規則1107/2009の適用日以降に承認更新のためのドシエが提出されていてもAIR2に属する承認更新ASや2013年12月31日までに承認申請のドシエが提出されたASでは、ASに関するデータ要求規則544/2011に従ったドシエが提出されているので、内分泌攪乱性に特化した試験のデータは原則としてドシエ提出時にはドシエ中に含まれていないことになる。

BPの化学物質ASに関するデータ要求については、BP指令98/8/EC下では共通主要データセット(Common Core Data Set)が附属書IIAに、追加データセット(Additional Data Set)が附属書IIIAに掲載されていた。BP指令98/8/ECの附属書ではデータ要求項目の表題のみの掲載だったが、2000年10月付の「活性物質とバイオサイド製品に関するデータ要求のガイダンス」²⁶⁾で具体的な内容が設定された。

BP規則528/2012下では化学物質ASに関するデータ要求は附属書IIタイトル(Title) 1に掲載された。附属書IIタイトル1ではBP指令98/8/EC附属書IIAで設定

されていた化学物質AS共通主要データセットと附属書IIIAで設定の追加データセットが同じ表にまとめられた。

項目8「ヒトと動物への代謝を含めた毒性プロファイル」の項目8.13「追加試験」下に項目8.13.3「内分泌攪乱」、および項目9「生態毒性試験」の項目9.10「内分泌活性の特定」で内分泌攪乱のデータ要求が追加された。

BP規則528/2012下の各データ要求項目の詳細に関しては、Table 2で示すように分野別のVolume I-IVでパートAである情報要求を掲載する4つのガイダンスに掲載されている。

情報要求ガイダンス2013年7月付第1版²⁷⁾では、項目8.13.3に関しては具体的な試験ガイダンスは示されておらず、項目9.10に関してはOECD TG 229「魚類短期生殖試験」、OECD TG 230「魚類21日スクリーニング試験」およびOECD TG 234「魚類性的発達試験」が示されていた。これらの試験方法は2012年にOECD試験と評価シリーズ150として公表された「化学物質の内分泌攪乱性評価の標準テストガイドラインに関するガイダンス文書」の概念的フレームワークに掲載されていた試験方法であった。

BP規則528/2012は、OJ公表日2012年6月27日の20日後の2012年7月17日に発効、2013年9月1日から適用(規則528/2012第97条)となった。

BP規則528/2012附属書IIタイトル1に掲載の化学物質ASに関するデータ要求は、2021年3月26日にOJ公表された修正規則2021/525²⁸⁾で一部改訂された。この修正規則により改訂された項目の中には8.13.3「内分泌攪乱」、9.10「内分泌攪乱」(改訂前は「内分泌活性の特定」)も含まれている。2018年に公表されたOECD試験と評価シリーズ150改訂版に掲載された新しい試験法で、後述のEFSA/ECHA作成「規則528/2012および規則1107/2009におけるED特定のガイダンス文書」²⁹⁾に掲載されている試験方法が盛り込まれた。

Table 2 ECHA Guidances which describe how to fulfil the information requirements set by the BP Regulation 528/2012

Volume number	Part(s) covered	Title
Volume I	Parts A+B+C	Identity of the active substance/physico-chemical properties/analytical methodology- Information requirements, evaluation and assessment
Volume II	Part A	Efficacy - Information requirements
Volume III	Part A	Human health - Information requirements
Volume IV	Part A	Environment - Information requirements

暫定基準での内分泌攪乱性評価

新しい科学的判断基準が設定され2018年に適用されるまでは、PPP規則1107/2009下でもBP規則528/2012下でも内分泌攪乱性を有するかどうかの判断には、前述の暫定的な基準である「有害性分類Carc.2とRepr.2もしくはRepr.2で内分泌器官に毒性影響を有する」が適用された。

化学物質に付与される分類表示を規定していた危険な物質の分類表示包装指令 (Dangerous substances Directive, DSD : DS指令) 67/548/EEC³⁰⁾が2008年12月31日にOJ公表されたCLP規則1272/2008により置き換えられ、分類表示設定/改訂の審査手続きが変更されPPPもしくはBPのASは、原則としてEU調和分類表示 (Harmonised Classifications and Labelling : CLH) の対象となった (規則1272/2008第36条(2))。

新しい科学的判断基準が適用されるまでに非承認 (Non-approval) もしくは承認非更新 (Non-renewal of approval) となったPPPもしくはBPの化学物質ASには非承認もしくは承認非更新の理由の中に内分泌攪乱性の暫定基準に該当したことが含まれているケースがいくつか存在した。PPPの化学物質ASではTable 3に示した承認非更新規則2016/871³¹⁾、2016/872³²⁾、2017/244³³⁾、2017/1496³⁴⁾、2017/2091³⁵⁾の前文 (recital) に承認非更新とされた化学物質ASが内分泌攪乱性の暫定基準に該当した旨が掲載されている。これらの中には欧州化学品庁 (European Chemicals Agency : ECHA)

のリスク評価委員会 (Committee for Risk Assessment : RAC) により採択されたEU調和分類表示ではなく、DS指令下の旧EU有害性分類や欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority : EFSA) 評価結論 (Conclusion) により提案された有害性分類により内分泌攪乱性の暫定基準に該当するとされたケースもあった。しかしながら、内分泌攪乱性の暫定基準に該当したことだけを理由に承認非更新となった化学物質ASはなく、いずれの化学物質ASの場合においても内分泌攪乱性以外の承認非更新理由も存在したので、暫定基準での内分泌攪乱性該当非該当に関わらず承認非更新になるものばかりであった。

内分泌攪乱性の暫定基準に該当するとされた化学物質ASの中には、特例での承認が可能となる規定を満たすかどうかの判断のために必要性評価と曝露が無視し得るかどうかの評価が実施された化学物質ASが存在した。

内分泌攪乱性の暫定基準に該当するとされたPPPの化学物質ASでも新しい科学的判断基準の設定後に承認非更新規則が公表された化学物質ASでは、2018年10月10日にOJ公表された承認非更新規則2018/1501³⁶⁾のようにその前文に内分泌攪乱性の暫定基準に該当する旨は掲載されず、EFSAは内分泌器官に悪影響を及ぼすと結論づけたが、内分泌攪乱性の評価は最終化でなかったと記された。

いったんは内分泌攪乱性の暫定基準に該当するとされた化学物質ASでも、承認可否の決定が新しい科

Table 3 PPP ASs that were considered to have endocrine disrupting properties pursuant to the interim provisions of the fourth paragraph of Point 3.6.5 of Annex II to the PPP Regulation 1107/2009

Active substance	EFSA Conclusion	Necessity/Negligible exposure	Former EU CLH ^{*1}	RAC	OJ
Amitrole	Repr.1B (2014.06.19)	–	Repr.2	–	Repr.2 + EO ^{*2} (2016.06.02)
Isoproturon	Carc.2 + Repr.2 (2015.07.28)	–	Carc.2	Carc.2 (2016.06.03)	Carc.2 + Repr.2 (2016.06.02)
Linuron	Carc.2 + Repr.1B (2016.06.01)	–	Carc.2 + Repr.1B	–	Carc.2 + Repr.1B (2017.02.11)
Flupyrsulfuron-methyl	Carc.2 + Repr.2 (2014.10.22)	(2017.03.16) / withdrawn	(no CMR ^{*3})	–	Carc.2 + Repr.2 (2017.08.24)
Iprodione	Carc.1B + Repr.2 (2016.10.14)	–	Carc.2	–	Carc.1B + Repr.2 (2017.11.15)
Pymetrozine	Carc.2 + Repr.2 (2014.08.22)	(2017.12.06) / (2016.12.12)	Carc.2	Carc.2 + Repr.2 (2018.03.09)	Not finalised (2018.10.10)
Isoxaflutole	Carc.2 + Repr.2 (2016.02.16)	(2017.06.13) / (2017.02.08)	Repr.2	Repr.2 (2013.03.08)	Not ED (2019.05.10)

Carc.: Carcinogenicity, Repr.: Reproductive toxicity

*1 Harmonised classifications and labelling arising from translation of the classifications listed in Annex I to the DSD 67/548/EEC

*2 EO : Endocrine organs

*3 CMR : Carcinogenic, Mutagenic or toxic for Reproduction

学的判断基準の適用後になったことで、新しい科学的判断基準では内分泌攪乱性を有しないとされ承認更新された化学物質ASも存在する。2019年5月10日にOJ公表の承認更新規則2019/717³⁷⁾により承認更新されたIsoxaflutoleがその例である。

BPのASではバイオサイド製品委員会 (Biocidal Products Committee : BPC) のAS承認申請意見書に排除基準やCfS基準該当非該当の一覧表が掲載されており、この一覧表で内分泌攪乱性の暫定基準に該当したかどうかがわかるようになっている。BPのAS/製品型式 (Product Type : PT) の承認申請では、非承認決定 (Decision) 2018/622³⁸⁾で非承認となったChlorophene/PT3は2017年10月3日付BPC意見書³⁹⁾の2.2.1.「排除と代替基準」下に掲載された一覧表で有害性分類Carc.2とRepr.2により内分泌攪乱性を有すると判定された。BPのASの場合にはヒトへの内分泌攪乱性を有するとされても既定の条件の内の少なくとも一つを満たせば承認も可能になる特例が存在する (規則528/2012第5条(2)) が、Chlorophene/PT3の場合はヒトへの健康リスク評価で許容できないリスクが特定されたことで非承認と結論づけられたため、特例の適用で承認可能となる条件を満たしているかどうかを検討する必要はなかった。新しい科学的判断基準適用後の2018年4月23日にOJ公表された非承認決定2018/622の前文には、非承認の理由に内分泌攪乱性の暫定基準に該当したことの記載はなく、ヒトへの健康リスク評価で許容できないリスクが特定されたため、Chlorophene/PT3を承認することは適切でないと記された。

承認規則2019/637⁴⁰⁾で承認となったCholecalciferol/PT14は2017年12月13日付BPC意見書⁴¹⁾で2017年11月17日にOJ公表された内分泌攪乱性の科学的判断基準設定規則2017/2100⁴²⁾で設定された新しい科学的判断基準に基づいてホルモン前駆体 (Pro-hormone) であることよりヒトへの内分泌攪乱性を有するとされた。Cholecalciferol/PT14の場合はヒトへの内分泌攪乱性を有しても承認可能となる条件を満たしたので通常の承認より短い5年の期間で承認されることになった。2019年4月24日にOJ公表された承認規則2019/637の前文にはCholecalciferolは規則2017/2100で設定された内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準によりヒトへ悪影響をもたらし得る内分泌攪乱性を有すると考えられたため排除基準に該当するが、規則528/2012第5条(2) (c)の規定を満たすことよりCholecalciferol/PT14を承認するのが適切としたことが記されている。規則528/2012第5条(2) (c)として規定された条件とは、「そのASの使用により生じるヒトの健康、動物の健康もしくは環境へのリスクと比較すると不釣り合いなほどマイナスの影響がそのASを承認しないことで社会に

もたらされる (規則528/2012第5条(2) (c))」である。

内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準

内分泌攪乱性の科学的判断基準に関してはPPP規則1107/2009では2013年12月14日までに欧州委員会は草案を提示、BP規則528/2012では2013年12月13日より前に採択と規定されていたが、これらの期限日を過ぎても内分泌攪乱性の科学的判断基準の草案は作成されなかった。欧州委員会がPPP/BP共通の内分泌攪乱性の科学的判断基準草案を提示したのは、2016年6月15日であった⁴³⁾。

この草案と同時に欧州委員会は、「内分泌攪乱物質と植物保護製品およびバイオサイド製品に関するEU法令に関連して内分泌攪乱物質判定の科学的判断基準設定の欧州委員会法草案についての欧州委員会からの欧州議会および欧州理事会への通達」⁴⁴⁾も公表した。この通達に内分泌攪乱物質を2012年に公表されたOECDのガイダンスと同様に2002年のWHO文書に従って定義することが示されていた。

内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準は、PPPのASには2018年4月20日にOJ公表された修正規則2018/605⁴⁵⁾により、BPのASには2017年11月17日にOJ公表された内分泌攪乱性の科学的判断基準設定規則2017/2100により設定された。

内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準はPPPとBPとではほぼ等しいが、1カ所だけ異なる。BPの判断基準にだけ存在する規定 (規則2017/2100附属書セクションB(3)) がその異なる箇所である。PPPの判断基準では修正規則草案採択の際にこの箇所への反対があったため、この箇所を削除するよう草案を改訂した。PPPの判断基準がOJ公表されたのがBPより数カ月遅れたのもこの箇所への反対によって改訂版を作成してから採択となったためである。

新しい科学的判断基準の適用日はPPPでは2018年11月10日 (規則2018/605第2条)、BPでは2018年6月7日 (規則2017/2100第2条) となった。EFSA/ECHA作成のED特定のガイダンス文書は、草案⁴⁶⁾が2017年12月7日から2018年1月31日の期間でコメント募集⁴⁷⁾後、BPでの適用日である2018年6月7日に間に合うよう2018年6月5日に採択された。

このED特定のガイダンス文書は2018年に公表されたOECD試験と評価シリーズ150改訂版の作成と並行して作成された。OECD試験と評価シリーズ150改訂版に盛り込まれたOECD内分泌攪乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワークの更新版の内容がこのガイダンス文書に反映された。しかしながらこのガイダンス文書での内分泌攪乱性は脊椎動物に限定されており、無脊椎動物に関する内分泌攪乱性の

特定に関しては盛り込まれなかった。また、現時点で最も知見が存在するエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺およびステロイド産生 (Estrogenic, Androgenic, Thyroidal and Steroidogenic : EATS) モダリティに焦点が当てられている。

内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準とED特定のガイダンス文書が作成され、PPP規則1107/2009下で2018年11月10日から適用となったことで、PPP指令91/414/EEC下およびPPP規則1107/2009下でAS承認/承認更新指令で承認条件として内分泌攪乱に関するOECD TGsの採択もしくは試験方法のEUでの合意から2年以内と規定されていた場合の内分泌攪乱性の試験の提出期限が2018年11月10日から2年後の2020年11月10日と決定された。

承認規則802/2013⁴⁸⁾で承認されたFluopyramには承認条件として2件の確認情報 (Confirmatory information) の提出が要求され、その内の1件が内分泌攪乱性に関する情報でありその提出期限は内分泌攪乱のOECD TGsの採択から2年以内、もう1件の情報の提出期限は承認日の2年後にあたる2016年2月1日であった (規則802/2013附属書)。2019年1月24日から25日に開催された「植物、動物、食品および飼料に関する常任委員会 (Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed : SCoPAFF) —植物用薬品 (Phytopharmaceuticals) —法令 (Legislation)」ミーティングの議事録⁴⁹⁾中には、期限までに提出されたもう1件の情報の評価結果概要を盛り込んだ審査報告書 (Review Report) 改訂版を承認したことに加えて、内分泌攪乱性に関する情報に関して2020年11月10日までに提出しなければならないことも審査報告書改訂版で確認したことが記されていた。

内分泌攪乱のOECD TGsのいくつかはED特定のガイダンス文書より早く公表されていたが試験の選択に関わるガイダンスがなかったため、提出が要求されていた情報が提出されないままになっていた承認ASがFluopyramの他にも多数存在していた。

内分泌攪乱のOECD TGsに関して、Table 4に2018年のOECD内分泌攪乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワークに掲載の試験方法、EU PPPおよびBPのASでのデータ要求項目とED特定のガイダンス文書で取り上げられている試験方法を示す。

新しい科学的判断基準適用後の内分泌攪乱性評価

内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準のOJ公表後およびEFSA/ECHA作成のED特定のガイダンス文書の公表後に新しい科学的判断基準適用後の内分泌攪乱性評価手順がPPP規則1107/2009下BP規則528/2012下それぞれで策定された。

PPP規則1107/2009下では、2018年11月10日すなわち内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準の適用日を発効日とする承認更新規則844/2012への修正規則2018/1659⁵⁰⁾が2018年11月8日にOJ公表された。

この修正規則では2018年11月10日より前に承認更新申請書 (Application for renewal of approval) が提出された承認更新ASに関して必要に応じて内分泌攪乱性に関する追加試験実施や追加情報提出の期間を与える規定とともにそれに伴う審査手続きの改訂を規定している。内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準は適用日2018年11月10日より前に承認更新もしくは非更新規則草案が常任委員会で投票された場合には適用されない (規則2018/605第2条)。

審査担当加盟国 (Rapporteur Member State : RMS) が承認基準に該当するかどうかの評価を結論づけ、必要に応じて規則1107/2009第4条(7)の特例の適用を正当づけるのに、提出されたドシエにある情報では十分でない場合、ASの承認更新評価書 (Renewal Assessment Report : RAR) が2018年11月10日までに提出されていないのであれば評価実施に必要な追加情報をRMSはRAR中に特定しなければならない (規則844/2012第11a条、規則2018/1659第1条(1))。

ASが承認基準に該当するかどうかの評価をEFSAが結論づけるのに提出されたドシエにある情報では十分でない場合、EFSA評価結論が2018年11月10日までに採択されていないのであればEFSAはRMSと相談し追加情報提出の期間を設定する (規則844/2012第13条(3a)、規則2018/1659第1条(2))。追加情報の提出期間は少なくとも3カ月で30カ月を超えない。

追加情報を要請しなくとも内分泌攪乱性の科学的基準に該当するとEFSAがRMSと相談して結論づけられる場合には、その旨を申請者に連絡する。EFSAから連絡をうけて3カ月以内に申請者は内分泌攪乱性に関する承認基準に対応する追加情報、規則1107/2009第4条(7)の特例の適用の条件を満たしていることを示す証拠を提出できる (規則844/2012第13条(3a)、規則2018/1659第1条(2))。

2018年11月10日より前にEFSA評価結論が採択されていても2018年11月10日より前に承認更新もしくは非更新規則草案が常任委員会で投票されていなければ欧州委員会は承認基準に該当するかどうかの評価に追加データが必要と見なすことができ、その場合EFSAに再評価を要請する。欧州委員会から要請されればEFSAはRMSと相談し追加情報を要求するかを決定する (規則844/2012第14条(1a)、規則2018/1659第1条(4))。追加情報の提出期間は少なくとも3カ月で30カ月を超えない。

内分泌攪乱性の科学的判断基準とともに2018年11月10日から適用となったED特定のガイダンス文書に

Table 4 Test methods contained within the OECD Conceptual Framework (CF) for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals and whether they are referred to in the data requirements for ASs of PPP/BP and/or in the ECHA/EFSA ED GD

(a) OECD CF Level 2 Mammalian and Non mammalian toxicology

Test method	Original Adoption	Most Recently Updated	CF 2012	CF 2018	PPP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point in GD	ED GD
Estrogen receptor binding affinity (OECD TG 493)	2015.07.28	-	○	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /A ^{*2}
Androgen receptor binding affinity (US EPA TG ^{*1} 890.1150)	2009.10	-	○	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /A ^{*2}
Estrogen receptor transactivation (OECD TG 455, ISO 19040-3)	2009.09.07	2021.06.14	○	○	5.8.3	8.13.3.1(b)(i)	8.13.3.1(b)(i)	<i>In-vitro</i> /A ^{*2}
Estrogen receptor transactivation (OECD TG 457)	2012.10.02	Deletion 2018.01.29	-	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}
Yeast estrogen screen (ISO 19040-1 & 2)	2018.08	-	-	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}
Androgen receptor transactivation (OECD TG 458)	2016.07.29	2020.06.26	○	○	-	8.13.3.1(b)(ii)	8.13.3.1(b)(ii)	<i>In-vitro</i> /A ^{*2}
Thyroid transactivation (If/when TGs are available)	-	-	○	-	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}
Steroidogenesis <i>in vitro</i> (OECD TG 456)	2011.07.28	2022.06.30	○	○	5.8.3	8.13.3.1(b)(iii)	8.13.3.1(b)(iii)	<i>In-vitro</i> /A ^{*2}
MCF-7 cell proliferation assays (ER ant/agonist)	-	-	○	-	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}
Aromatase assay (US EPA TG ^{*1} 890.1200)	2009.10	-	○	○	-	8.13.3.1(b)(iv)	8.13.3.1(b)(iv)	<i>In-vitro</i> /A ^{*2}
Thyroid disruption assays (e.g. thyroperoxidase inhibition, transthyretin binding)	-	-	-	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}
Retinoid receptor transactivation assays	-	-	-	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}
Other hormone receptors assays as appropriate	-	-	-	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}
High-throughput screens	-	-	-	○	-	-	-	<i>In-vitro</i> /- ^{*3}

*1 US EPA Series 890 Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines. The acronym 'OPPTS' or 'OCSPP', which is included as part of the guideline's number is omitted. The guidelines issued before 2010.04.22, refer to 'OPPTS', whereas those issued after that day, refer to 'OCSPP', because the office name changed from 'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances' and 'OPPTS' to 'Office of Chemical Safety and Pollution Prevention' and 'OCSPP'. This name change did not otherwise affect the guidelines.

*2 A : Tests included in the Table 12 of the ED GD.

*3 - : Tests that are mentioned in the ED GD, but not included in the Table 12 of the ED GD.

(b) OECD CF Level 3 Mammalian toxicology

Test method	Original Adoption	Most Recently Updated	CF 2012	CF 2018	PPP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point in GD	ED GD
Uterotrophic assay (OECD TG 440)	2007.10.16	-	○	○	5.8.3	8.13.3.1(c)	8.13.3.1(c)	Mammal/A ^{*1}
Hershberger assay (OECD TG 441)	2009.09.07	-	○	○	5.8.3	8.13.3.1(c)	8.13.3.1(c)	Mammal/A ^{*1}

*1 A : Tests included in the Table 13 of the ED GD.

は、ED評価に関係する現存情報を報告するExcelテンプレートが別表（Appendix）Eとして含まれている。2018年11月10日以降に提出されるドシエにはED特定のガイダンス文書に従ったED評価を含めなければならない。ドシエに含まれる試験からED評価に関係する情報をこの別表Eのテンプレートに入力してドシエ

とともに提出することが必要になった。2018年11月10日より前にドシエが提出されている場合には情報が入力された別表Eが2018年11月10日以降にEFSAに提出されるRMSの評価書には必要となった。2018年11月10日以降に採択されるEFSA評価結論に関しては、内分泌攪乱性評価が承認もしくは承認更新可否判断に必

Table 4 Test methods contained within the OECD Conceptual Framework (CF) for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals and whether they are referred to in the data requirements for ASs of PPP/BP and/or in the ECHA/EFSA ED GD

(c) OECD CF Level 3 Non mammalian toxicology

Test method	Original Adoption	Most Recently Updated	CF 2012	CF 2018	PPP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point in GD	ED GD
Amphibian metamorphosis assay (AMA) (OECD TG 231)	2009.09.07	-	○	○	8.1.4 / 8.2.3	9.10.2	9.10 [#]	Amphibian/A ^{*1}
Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229)	2009.09.07	2012.10.02	○	○	8.2.3	9.10.1	9.10	Fish/A ^{*1}
21-day fish assay (OECD TG 230)	2009.09.07	-	○	○	8.2.3	9.10.1	9.10	Fish/A ^{*1}
Androgenized female stickleback screen (AFSS) (OECD GD 148)	2011.08.18	2017.08.08	○	○	-	-	-	Fish/B ^{*2}
EASZY assay. Detection of endocrine active substances, acting through estrogen receptors using transgenic tg (cyp19a1b: GFP) zebrafish embryos (draft OECD TG → OECD TG 250)	2021.06.14	-	-	○	-	-	-	Fish/B ^{*2}
Xenopus embryonic thyroid assay (XETA) (draft OECD TG → OECD TG 248)	2019.06.14	-	○	○	-	-	-	Amphibian/B ^{*2}
Juvenile medaka anti-androgen screening assay (JMASA) (draft OECD TG)	-	-	-	○	-	-	-	Fish/B ^{*2}
Short-term juvenile hormone activity screening assay using <i>Daphnia magna</i> (draft OECD TG)	-	-	-	○	-	-	-	-/ ^{*3}
Rapid androgen disruption activity reporter (RADAR) assay (draft OECD TG → OECD TG 251)	2022.06.30	-	-	○	-	-	-	Fish/B ^{*2}

TG numbers are not clearly indicated.

*1 A : Established tests validated and published as OECD TGs when the ED GD is issued.

*2 B : Tests not yet received full validation by OECD, or are in the process of OECD validation when the ED GD is issued.

*3 -/- : Tests that are not mentioned in the ED GD.

要な場合でRMS作成の評価書とともに情報が入力された別表EがEFSAに提出されていない場合にはEFSAは情報が入力された別表Eの提出を申請者に要求する。2018年11月10日より前に採択されたEFSA結論に基づいてASが承認更新された場合では承認の確認情報として情報が入力された別表Eも含めて新しい科学的判断基準での内分泌攪乱性評価の提出が要求される場合がある。

2019年3月27日に初版が採択されたEFSA作成の「農薬ASの相互評価のためのドシエと評価書の提出に関する事務的ガイダンス」⁵¹⁾は、2019年10月1日以降に提出のドシエに適用された⁵²⁾。このガイダンスには別表Iとして「内分泌攪乱性評価提示用のテンプレート」が含まれていた。

食物連鎖でのEUリスク評価の透明性と持続可能性に関する規則2019/1381⁵³⁾を反映した2021年2月11日採択の改訂版「農薬ASの相互評価のためのドシエと評価書の提出およびMRL申請に関する事務的ガイダンス」⁵⁴⁾は、2021年3月27日以降に提出のドシエに適

用された⁵⁵⁾。この2021年2月11日採択の改訂版では、規則2019/1381が適用されるAS承認（承認条件修正も含む）もしくは承認更新ドシエは、化学物質データベース（International Uniform Chemical Information Database : IUCLID）ソフトウェアパッケージを使用して作成するようになったため、ガイダンス改訂版の別表からは別表Iは削除された。しかしながら「IUCLID AS申請マニュアルIUCLID 6 6.X版」⁵⁶⁾によると別表Iの内分泌攪乱性評価提示用のテンプレートはIUCLIDに盛り込まれている。

ドシエで提出された情報だけでは内分泌攪乱性が結論づけできなかった承認更新ASでは追加試験実施や追加情報提出の期間付与により審査に要する期間が長引くことになった。

2020年11月23日にOJ公表された承認更新規則2020/1740⁵⁷⁾は透明性規則2019/1381を反映するとともに承認更新規則844/2012に置き換わる規則であり、この規則が適用される承認更新ASには内分泌攪乱性に関する追加試験実施や追加情報提出の期間を与える規定は

Table 4 Test methods contained within the OECD Conceptual Framework (CF) for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals and whether they are referred to in the data requirements for ASs of PPP/BP and/or in the ECHA/EFSA ED GD

(d) OECD CF Level 4 Mammalian toxicology

Test method	Original Adoption	Most Recently Updated	CF 2012	CF 2018	PPP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point in GD	ED GD
Repeated dose 28-day study (OECD TG 407)	1981.05.12	2008.10.03	○	○	5.3.1	8.9.1 [#] / 8.13.3(a) (i)	8.9.1/ 8.13.3(a) (i)	Mammal/A ^{*2}
Repeated dose 90-day study (OECD TG 408)	1981.05.12	2018.06.25	○	○	5.3.2	8.9.2 [#] / 8.13.3(a) (ii)	8.9.2/ 8.13.3(a) (ii)	Mammal/A ^{*2}
One-generation reproduction toxicity study (OECD TG 415)	1983.05.26	Deleted 2017.10.09 (Effective until 2019.04.09)	○	-	-	-	-	Mammal/A ^{*2}
Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal male rats (PP male assay) (US EPA TG ^{*1} 890.1500)	2009.10	-	○	○	5.8.3	8.13.3.1(d)	8.13.3.1(d)	Mammal/B ^{*3}
Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal female rats (PP female assay) (US EPA TG ^{*1} 890.1450)	2009.10	-	○	○	5.8.3	-	-	Mammal/B ^{*3}
Intact adult male endocrine screening assay	-	-	○	-	5.8.3	-	-	-
Prenatal developmental toxicity study (OECD TG 414)	1981.05.12	2018.06.25	○	○	5.6.2	8.10.1/ 8.13.3(a) (iv)	8.10.1/ 8.13.3(a) (iv)	Mammal/A ^{*2}
Carcinogenicity studies (OECD TG 451)	1981.05.12	2018.06.25	○	○	5.5	8.11.1 [#] / 8.13.3(a) (vii)	8.11.1/ 8.13.3(a) (vii)	Mammal/A ^{*2}
Chronic toxicity studies (OECD TG 452)	1981.05.12	2018.06.25	○	○	5.5	8.9.3 [#] / 8.13.3(a) (vii)	8.9.3/ 8.13.3(a) (vii)	Mammal/A ^{*2}
Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies (OECD TG 453)	1981.05.12	2018.06.25	○	○	5.5	8.9.3 [#] /8.11.1 [#] / 8.13.3(a) (vii)	8.9.3/8.11.1/ 8.13.3(a) (vii)	Mammal/A ^{*2}
Reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421)	1995.07.27	2016.07.29	○	○	(5.6.1/ 5.6.2) [§]	(8.10.1/8.10.2/ 8.10.3/8.13.3) [§]	(8.10.1/8.10.2/ 8.10.3/8.13.3) [§]	Mammal/A ^{*2}
Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422)	1996.03.22	2016.07.29	○	○	(5.6.1/ 5.6.2) [§]	(8.10.1/8.10.2/ 8.10.3/8.13.3) [§]	(8.10.1/8.10.2/ 8.10.3/8.13.3) [§]	Mammal/A ^{*2}
Developmental neurotoxicity (OECD TG 426)	2007.10.16	-	○	○	5.6.2	8.10.3/ 8.13.3(a) (vi)	8.10.3/ 8.13.3(a) (vi)	Mammal/A ^{*2}
Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study (OECD TG 410)	1981.05.12	-	-	○	5.3.3	8.9.1 [#]	8.9.1	Mammal/- ^{*4}
Subchronic dermal toxicity: 90-day study (OECD TG 411)	1981.05.12	-	-	○	5.3.3	8.9.2 [#]	8.9.2	Mammal/- ^{*4}
28-day (subacute) inhalation toxicity study (OECD TG 412)	1981.05.12	2018.06.25	-	○	5.3.3	8.9.1 [#]	8.9.1	Mammal/- ^{*4}
Subchronic inhalation toxicity: 90-day study (OECD TG 413)	1981.05.12	2018.06.25	-	○	5.3.3	8.9.2 [#]	8.9.2	Mammal/- ^{*4}
Repeated dose 90-day oral toxicity study in non-rodents (OECD TG 409)	1981.05.12	1998.09.21	-	○	5.3.2	8.9.2 [#] / 8.13.3(a) (iii)	8.9.2/ 8.13.3(a) (iii)	Mammal/- ^{*4}

§ Since the TGs are for screening test, other TGs for full studies are indicated under the Data Requirement Points in parentheses. If studies conducted according to the TGs exist, they might be submitted to address the Data Requirement Points in parentheses.

TG numbers are not clearly indicated.

*1 US EPA Series 890 Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines. The acronym 'OPPTS' or 'OCSP', which is included as part of the guideline's number is omitted. The guidelines issued before 2010.04.22, refer to 'OPPTS', whereas those issued after that day, refer to 'OCSP', because the office name changed from 'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances' and 'OPPTS' to 'Office of Chemical Safety and Pollution Prevention' and 'OCSP'. This name change did not otherwise affect the guidelines.

*2 A : Established tests validated and published as OECD TGs when the ED GD is issued.

*3 B : Tests not yet received full validation by OECD, or are in the process of OECD validation when the ED GD is issued.

*4 - : Tests that are mentioned in the ED GD, but not included in the tables indicating tests and their main investigated parameters.

Table 4 Test methods contained within the OECD Conceptual Framework (CF) for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals and whether they are referred to in the data requirements for ASs of PPP/BP and/or in the ECHA/EFSA ED GD

(e) OECD CF Level 4 Non mammalian toxicology

Test method	Original Adoption	Most Recently Updated	CF 2012	CF 2018	PPP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point in GD	ED GD
Fish sexual development test (FSDT) (OECD TG 234)	2011.07.28	-	○	○	8.2.3	9.10.1	9.10	Fish/A* ¹
Larval amphibian growth & development assay (LAGDA) (OECD TG 241)	2015.07.28	-	○	○	(8.1.4) [‡] (8.1.5) [‡] (8.2.3) [‡]	9.10.2	9.10 [#]	Amphibian/A* ¹
Avian reproduction assay (OECD TG 206)	1984.04.04	-	○	○	8.1.1.3	9.4.3 [#]	9.4.3	Bird/A* ¹
Fish early life stage (FELS) toxicity test (OECD TG 210)	1992.07.17	2013.07.26	○	○	8.2.2.1	9.1.6.1 [#]	9.1.6	Fish/-* ²
New guidance document on harpacticoid copepod development and reproduction test with <i>Amphiascus tenuiremis</i> (OECD GD 201)	2014.07.11	-	○	○	(8.2.5.2) [‡]	(9.1.6.2) ⁺	(9.1.6) ⁺	-/-* ³
<i>Potamopyrgus antipodarum</i> reproduction test (OECD TG 242)	2016.07.29	-	○	○	(8.2.5.2) [‡]	(9.1.6.2) ⁺	(9.1.6) ⁺	-/-* ³
<i>Lymnaea stagnalis</i> reproduction test (OECD TG 243)	2016.07.29	-	○	○	(8.2.5.2) [‡]	(9.1.6.2) ⁺	(9.1.6) ⁺	-/-* ³
Sediment-water chironomid toxicity using spiked sediment (OECD TG 218)	2004.04.13	-	○	○	8.2.5.4	9.1.6.2 [#] 9.1.9 [#]	9.1.6 9.1.9	-/-* ³
Sediment-water chironomid toxicity using spiked water (OECD TG 219)	2004.04.13	-	○	○	8.2.5.3	9.1.6.2 [#] 9.1.9 [#]	9.1.6 (9.1.9) ⁺	-/-* ³
<i>Daphnia magna</i> reproduction test (with male induction) (OECD TG 211)	1998.09.21	2012.10.02	○	○	8.2.5.1	9.1.6.2 [#]	9.1.6	-/-* ³
Earthworm reproduction test (OECD TG 222)	2004.04.13	2016.07.29	○	○	8.4.1	9.3.1 [#]	9.3.1	-/-* ³
Enchytraeid reproduction test (OECD TG 220)	2004.04.13	2016.07.29	○	○	(8.4.2) ⁺	9.3.1 [#]	9.3.1	-/-* ³
Sediment water <i>Lumbriculus</i> toxicity test using spiked sediment (OECD TG 225)	2007.10.16	-	○	○	(8.2.5.4) ⁺	9.1.9 [#]	9.1.9	-/-* ³
Predatory mite reproduction test in soil (OECD TG 226)	2008.10.03	2016.07.29	○	○	8.4.2.1	(9.5.2) ⁺	(9.5.2) ⁺	-/-* ³
Collembolan reproduction test in soil (OECD TG 232)	2009.09.07	2016.07.29	○	○	8.4.2.1	(9.5.2) ⁺	(9.5.2) ⁺	-/-* ³
Fish reproduction partial lifecycle test (when/If TG is Available)	-	-	○	-	-	-	-	-/-* ³
Mollusc partial lifecycle assays (when TG is available)	-	-	○	-	-	-	-	-/-* ³

‡ When the PPP AS Data Requirement Regulation 283/2013 was published those TGs had not yet adopted as new OECD TGs, therefore, if studies conducted according to the TGs exist, they might be submitted to address the Data Requirement Points in parentheses.

+ If studies conducted according to the TGs exist, they might be submitted to address the Data Requirement Points in parentheses. Under the Data Requirement Points in parentheses, other TGs of similar studies on the different species of the same taxonomic groups are indicated.

TG numbers are not clearly indicated.

*1 A : Established tests validated and published as OECD TGs when the ED GD is issued.

*2 - : Tests that are mentioned in the ED GD, but not included in the tables indicating tests and their main investigated parameters.

*3 -/- : Tests that are not mentioned in the ED GD.

Table 4 Test methods contained within the OECD Conceptual Framework (CF) for Testing and Assessment of Endocrine Disrupting Chemicals and whether they are referred to in the data requirements for ASs of PPP/BP and/or in the ECHA/EFSA ED GD

(f) OECD CF Level 5 Mammalian toxicology

Test method	Original Adoption	Most Recently Updated	CF 2012	CF 2018	PPP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point in GD	ED GD
Extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS) (OECD TG 443)	2011.7.28 (Corrected in 2012, 2018)	-	○	○	5.6.1	8.10.2 8.10.3 8.13.3(a) (v)	8.10.2 8.10.3 8.13.3(a) (v)	Mammal/A*1
Two-generation reproduction toxicity study (OECD TG 416, most recent update)	1983.5.26	2001.01.22	○	○	5.6.1	8.10.2 8.13.3(a) (v)	8.10.2 8.13.3(a) (v)	Mammal/A*1

*1 A : Established tests validated and published as OECD TGs when the ED GD is issued.

(g) OECD CF Level 5 Non mammalian toxicology

Test method	Original Adoption	Most Recently Updated	CF 2012	CF 2018	PPP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point	BP AS Data req. Point in GD	ED GD
Fish life cycle toxicity test (FLCTT) (US EPA TG OPPTS 850.1500)	1996.04	-	○	○	8.2.2.2	9.10.1(b)	9.10 [#]	Fish/B*2
Medaka extended one-generation reproduction test (MEOGRT) (OECD TG 240)	2015.07.28	-	○	○	-	9.10.1(a)	9.10 [#]	Fish/A*3
Avian two-generation toxicity test in the Japanese quail (ATGT) (US EPA TG*1 890.2100)	2015.07	-	○	○	-	-	-	Bird/B*2
Sediment water chironomid life cycle toxicity test (OECD TG 233)	2010.07.22	-	○	○	-	-	-	-/-*4
Daphnia multigeneration test for assessment of EDCs (draft OECD TG)	-	-	○	○	-	-	-	-/-*4
Zebrafish extended one-generation reproduction test (ZEOGRT) (draft OECD TG)	-	-	-	○	-	-	-	Fish/-*5
Mysid life cycle toxicity test (when TG is available)	-	-	○	-	-	-	-	-/-*4
Copepod reproduction and development test (when TG is available)	-	-	○	-	-	-	-	-/-*4
Mollusc full lifecycle assays (when TG is available)	-	-	○	-	-	-	-	-/-*4

TG numbers are not clearly indicated.

*1 US EPA Series 890 Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines. The acronym 'OPPTS' or 'OCSPP', which is included as part of the guideline's number is omitted. The guidelines issued before 2010.04.22, refer to 'OPPTS', whereas those issued after that day, refer to 'OCSPP', because the office name changed from 'Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances' and 'OPPTS' to 'Office of Chemical Safety and Pollution Prevention' and 'OCSPP'. This name change did not otherwise affect the guidelines.

*2 B : Tests not yet received full validation by OECD, or are in the process of OECD validation when the ED GD is issued.

*3 A : Established tests validated and published as OECD TGs when the ED GD is issued.

*4 -/- : Tests that are not mentioned in the ED GD.

*5 - : In the ED GD the test method is mentioned 'A similar guideline to TG 240 is currently under validation by OECD on zebrafish (ZEOGRT) and could be used instead of the MEOGRT, once validated. The choice between those two test guidelines should be made based on the species sensitivity and the chemicals being test.'

ない。承認更新規則2020/1740が適用される承認更新ASの承認更新ドシエ提出期限は新しい科学的判断基準の適用日2018年11月10日から2年以上後になり、新しい科学的判断基準やED特定のガイダンス文書に照らし合わせて必要と思われる内分泌攪乱性に関する試

験を実施し、承認更新申請のドシエで提出することが可能となったためである。

Table 4で示したように内分泌攪乱性が評価できる試験にはED特定のガイダンス文書が作成される以前より化学物質ASに関するデータ要求に含まれていた

試験も存在する。また、Table 5に示すように米国環境保護局（United States Environmental Protection Agency：US EPA）の試験ガイドラインであるシリーズ890「内分泌攪乱物質スクリーニングプログラム（Endocrine Disruptor Screening Program：EDSP）試験ガイドライン」のサイト⁵⁸⁾でグループAのEDSP段階1（Tier 1）試験ガイドラインあるいはグループBのEDSP段階2（Tier 2）試験ガイドラインとして掲載されている試験にはOECD内分泌攪乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワークに掲載の試験方法と調和している方法が存在する。そのため必要な試験データがすでに存在し、RMSの評価書作成までに提出されていることで追加試験実施や追加情報提出しなくとも内分泌攪乱性に該当しないと判断されて承認更新されたASも存在した。

内分泌攪乱性以外で承認基準を満たせない重要な懸念があった化学物質ASでは内分泌攪乱性に関する追加試験実施や追加情報提出のための期間の付与は不要として、内分泌攪乱性が結論づけされないまま承認非更新となったASも存在した。

2018年11月10日以降に採択されたEFSA評価結論で

は化学物質ASに関しては内分泌攪乱性の評価が必ず含まれることになった。新しい科学的判断基準で内分泌攪乱性が評価された化学物質ASに関して2021年以降に採択されたEFSA評価結論では、別表Aに「規則1107/2009附属書IIに従ったカットオフ基準の検討」と題した一覧表が掲載されるようになり、内分泌攪乱性の評価結果の要約が掲載されるようになった。2021年7月28日付で採択されたClofentezineの承認更新審査EFSA評価結論⁵⁹⁾の別表Aに掲載されている一覧表から毒性や生態毒性に関わるカットオフ基準関連の結論をTable 6に示す。

追加試験実施や追加情報提出の期間付与が適用されるのは、2018年11月10日より前に承認更新申請が提出された承認更新ASで承認更新規則844/2012下で審査されたASである。2018年11月10日より前に承認もしくは承認更新申請が提出されていてもPPP規則1107/2009で規定の手順で審査される承認申請ASや承認更新規則1141/2010⁶⁰⁾下で審査されるAIR2の承認更新ASには、追加試験実施や追加情報提出の期間を付与する規定は適用されない。

2022年1月14日に承認更新規則2022/43⁶¹⁾がOJ公表

Table 5 US EPA Series 890 Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) Test Guidelines and the comparable test methods indicated in OECD Conceptual Framework (CF)

US EPA Series 890	Comparable test method indicated in OECD CF	Level in OECD CF
Group A - EDSP Tier 1 Test Guidelines		
890.1100 – Amphibian metamorphosis (Frog)	Amphibian metamorphosis assay (OECD TG 231)	Level 3
890.1150 – Androgen receptor binding (Rat prostate)	Androgen receptor binding affinity (US EPA TG ^{*1} 890.1150)	Level 2
890.1200 – Aromatase (Human recombinant)	Aromatase assay (US EPA TG ^{*1} 890.1200)	Level 2
890.1250 – Estrogen receptor binding	Estrogen receptor binding affinity (OECD TG 493)	Level 2
890.1300 – Estrogen receptor transcriptional activation (Human cell line HeLa-9903)	Estrogen receptor transactivation (OECD TG 455)	Level 2
890.1350 – Fish short-term reproduction	Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229)	Level 3
890.1400 – Hershberger (Rat)	Hershberger assay (OECD TG 441)	Level 3
890.1450 – Female pubertal (Rat)	Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal female rats (PP female assay) (US EPA TG ^{*1} 890.1450)	Level 4
890.1500 – Male pubertal (Rat)	Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal male rats (PP male assay) (US EPA TG ^{*1} 890.1500)	Level 4
890.1550 – Steroidogenesis (Human cell line – H295R)	Steroidogenesis <i>in vitro</i> (OECD TG 456)	Level 2
890.1600 – Uterotrophic (Rat)	Uterotrophic assay (OECD TG 440)	Level 3
Group B - EDSP Tier 2 Test Guidelines		
890.2100 – Avian two-generation toxicity test in the Japanese quail	Avian two-generation toxicity test in the Japanese quail (ATGT) (US EPA TG ^{*1} 890.2100)	Level 5
890.2200 – Medaka extended one generation reproduction test	Medaka extended one-generation reproduction test (MEOGRT) (OECD TG 240)	Level 5
890.2300 – Larval amphibian growth and development assay (LAGDA)	Larval amphibian growth & development assay (LAGDA) (OECD TG 241)	Level 4

*1 US EPA Series 890 Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines. The acronym ‘OPPTS’ or ‘OCSPP’, which is included as part of the guideline’s number is omitted. The guidelines issued before 2010.04.22, refer to ‘OPPTS’, whereas those issued after that day, refer to ‘OCSPP’, because the office name changed from ‘Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances’ and ‘OPPTS’ to ‘Office of Chemical Safety and Pollution Prevention’ and ‘OCSPP’. This name change did not otherwise affect the guidelines.

Table 6 Conclusion on CMR and endocrine disrupting properties related cut-off criteria indicated in Appendix A ‘Consideration of cut-off criteria for Clofentezine according to Annex II of Regulation 1107/2009’ to EFSA Conclusion on pesticides peer review of Clofentezine

Properties	Conclusion*
CMR	
Carcinogenicity (C)	Clofentezine is not considered to be carcinogenic according to point 3.6.3 of Annex II of Regulation 1107/2009 (confirmed in RAC Opinion adopted on 11 June 2020 (ECHA, 2020)).
Mutagenicity (M)	Clofentezine is not considered to be mutagenic according to point 3.6.2 of Annex II of Regulation 1107/2009 (confirmed in RAC Opinion adopted on 11 June 2020 (ECHA, 2020)).
Toxic for Reproduction (R)	Clofentezine is not considered to be toxic for reproduction according to point 3.6.4 of Annex II of Regulation 1107/2009 (confirmed in RAC Opinion adopted on 11 June 2020 (ECHA, 2020)).
Endocrine disrupting properties	Clofentezine is considered to meet the criteria for endocrine disruption for humans for the T modality according to point 3.6.5 of Annex II of Regulation 1107/2009, as amended by Commission Regulation 2018/605.
	The endocrine disrupting properties of Clofentezine for non-target organisms according to point 3.8.2 of Annex II to Regulation 1107/2009, as amended by Regulation 2018/605 could not be concluded.

*Origin of data to be included where applicable (e.g. EFSA, ECHA RAC, Regulation).

されたAIR2承認更新ASのFlumioxazinでは2020年9月29日付公表EFSA評価結論で内分泌攪乱性に関する追加試験が提案されていたが追加試験実施のための期間は与えられず、提出済みの情報の評価で承認更新が決定された。内分泌攪乱性を有しないことを事実とすることができる追加情報を確認情報として承認更新規則2022/43の適用日2022年3月1日の2年後にあたる2024年3月1日までに提出することが承認更新条件として規定された（規則2022/43附属書I, II）。

PPP規則1107/2009下と異なりBP規則528/2012下では新しい科学的判断基準適用後の内分泌攪乱性評価手順に関する修正規則は特に作成されなかった。BP規則528/2012下では2013年9月1日（BP規則の適用日）より前にドシエの審査担当加盟国の評価所轄官庁（Evaluating Competent Authority : eCA）作成の評価書（Competent Authority Report : CAR）初稿が提出されたかどうかで異なる審査手続きがバイオサイド製品に関する加盟国所轄官庁による合意の2018年3月付の覚書「現在評価中のASの内分泌攪乱性判定の科学的判断基準の実施」⁶²⁾で設定された。

2013年9月1日より前にCAR初稿が提出されている場合はBP指令98/8/ECの承認基準、つまり排除基準が存在しない承認基準が適用されるため、ヒトへの内分泌攪乱性があっても非承認にならず、内分泌攪乱性に関する追加データが必要とされても新たに試験実施の義務はなく、内分泌攪乱性が結論づかないままでもAS/PTの承認可否審査は完了可能とした。

CAR初稿が2013年9月1日以降に提出されていれば、承認もしくは承認更新には内分泌攪乱性の結論づけが必要となるので結論づけできない場合には申請者に情報提出の機会が与えられる。追加情報の要求はeCAによる評価段階とBPCでの評価段階で生じ得る。必要に

応じてeCAは内分泌攪乱物質専門家グループ（Endocrine Disruptor Expert Group : ED EG）のアドバイスを要請できる。

バイオサイドASの承認の排除基準に該当する内分泌攪乱性は、ヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有することとREACH規則1907/2006の第57条(f)および第59条(1)に従って内分泌攪乱性を有すると特定された場合である（規則528/2012第5条(1)(d)）。バイオサイドASの承認の排除基準には内分泌攪乱性判定の科学的判断基準に従って非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有すると考えられることは含まれていなかった。

2018年3月付の覚書で内分泌攪乱性の科学的判断基準設定規則2017/2100のパートBもしくは標的生物の内分泌システム経由でその生物を抑制する殺生物作用機序を有することに基づいて非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有すると考えられた場合には、AS/PTを非承認とするのではなく規則528/2012第10条(1)(e)規定に該当しCfSでの承認になると考えられるとした。規則528/2012第10条(1)(e)は非常に厳しいリスク管理措置を講じてもおお懸念を生じ得る使用パターンや使用量により重要な影響に結びつく懸念と規定している。

AS/PT承認で内分泌攪乱性評価に関しては、2018年4月26日付で合意のECHA文書「AS承認での内分泌攪乱性評価の原則」⁶³⁾がある。このECHA文書は前述のバイオサイド製品に関する加盟国所轄官庁による合意の2018年3月付の覚書に記されている事項をより詳細に記述している。

eCAは必要に応じてED EGに科学的アドバイスを求めることができる。2018年3月7日以降にeCAからECHAに提出されるCARはすべてED評価を含めるこ

とが必要となるが、eCAが非承認を提案する場合にはED評価は不要である。ED EGからのアドバイスはeCAでの評価中もしくはBPCの作業グループ(Working Group: WG)からの要請により求められる。

この文書の項目2.5「バイオサイド製品委員会」下に掲載されている排除/CfS基準評価に関するBPC意見書のテンプレートにどのように内分泌攪乱性を盛り込むかをTable 7で示す。

2013年9月1日より前にCAR初稿が提出されている場合のED評価に関する文献調査(Literature review)に関しては、2019年2月26日付で合意のECHA文書「BP規則発効より前にCARが提出されたASのED評価: 文献調査」⁶⁴⁾がある。BP指令下ではデータ要求で内分泌攪乱性に関しては特に言及されていなかったため、BP規則の発効日である2013年9月1日より前にCAR初稿が提出されている場合には承認申請に提出されたドシエ中には内分泌攪乱性に関して結論づけるのに十分な情報が含まれていると期待できない。この文書には以下の手順が記されている。

eCAから申請者に内分泌攪乱性を結論づけるために文献調査が要求されることを知らせるが申請者には情報提供の義務はなく、希望すれば提供はできる。

申請者は文献調査を提供するかどうかの決定をeCAにできるだけ速やかに連絡する。

eCAは申請者から情報を受領しなくとも審査を進める。

申請者が文献調査実施しない場合でeCAの評価結果で内分泌攪乱性があると考えられる場合にはeCAが文献調査を実施する。

2013年9月1日より前にCAR初稿が提出されており、この文書に記載された事項が適用されるAS/PTのリストがこの文書の付属書に掲載されている。

BP規則528/2012下での内分泌攪乱性の新しい科学的判断基準の適用日である2018年6月7日より前に採択されたAS/PT承認申請に関するBPC意見書でもAS/PTの承認に関する投票が2018年6月7日より前に実施されなかった場合は、新しい科学的判断基準での内分泌攪乱性評価を反映するためにいったん採択されたBPC意見書の内分泌攪乱性に関わる部分の更新が欧州委員会からECHAに要請された^{65), 66)}。

2018年6月7日以降に作成されたAS/PT承認申請に関するBPC意見書では、2.2.1.「排除と代替基準」下に掲載されたAS承認の排除/CfS基準該当非該当表示の一覧表の内分泌攪乱性の行が改訂された。2019年2月27日付で採択されたCarbendazim/PT9承認申請に関わるBPC意見書⁶⁷⁾に掲載されている一覧表中の記載の一部をTable 8に示す。Carbendazimは有害性分類に変異原性カテゴリー1Bと生殖毒性カテゴリー1Bが付与されているため、内分泌攪乱性の有無に関わらず排

Table 7 Template to be included in the BPC Opinions to indicate the endocrine disrupting properties with respect to the assessment of exclusion and substitution criteria based on the endocrine disrupting properties

Property	Conclusions
Endocrine disrupting properties	Section A of Regulation (EU) 2017/2100: ED properties with respect to humans
	Section B of Regulation (EU) 2017/2100: ED properties with respect to non- target organisms
	Article 57(f) and 59(1) of REACH
	Intended mode of action that consists of controlling target organisms <i>via</i> their endocrine system(s).

Table 8 Information indicated on the endocrine disrupting properties included in the BPC Opinion on the application for approval of Carbendazim/PT9 with respect to the assessment of exclusion and substitution criteria based on the endocrine disrupting properties

Property	Conclusions
Endocrine disrupting properties	Section A of Regulation (EU) 2017/2100: ED properties with respect to humans
	Section B of Regulation (EU) 2017/2100: ED properties with respect to non-target organisms
	Article 57(f) and 59(1) of REACH
	Intended mode of action that consists of controlling target organisms <i>via</i> their endocrine system(s).

除基準に該当する。Carbendazim/PT9に関しては2013年9月1日より前にCAR初稿が提出されていたので、有害性分類で排除基準に該当しても承認は可能であり、加えて内分泌攪乱性の結論づけは必須ではなかった。この一覧表には内分泌攪乱性評価が実施されなかったことと、ヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性の有無、つまり規則528/2012第5条(1)(d)の基準に該当するかどうか、および非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性の有無、つまり環境に関して第10条(1)(e)の基準に該当するかどうかに関しては結論が引き出せなかったということが記されている。しかしながら、Carbendazim/PT9ではリスク評価で環境に許容できないリスクをもたらすと結論づけられたためBPC意見書では非承認が提案された。

Carbendazim/PT7およびCarbendazim/PT10に関しても2013年9月1日より前にCAR初稿が提出されていたので内分泌攪乱性の結論づけは必須ではなかった。PT7およびPT10でのリスク評価では許容できないリスクは特定されなかったため、2019年12月10日付採択のCarbendazim/PT7およびCarbendazim/PT10の承認申請に関するBPC意見書^{68), 69)}では承認が提案された。これらの意見書の2.2.1.「排除と代替基準」下に掲載の一覧表は内分泌攪乱性に関してTable 9に示したようにCarbendazim/PT9での表と若干異なる形式になっているが、提出された情報では内分泌攪乱性の結論づけができなかったため、規則528/2012第5条(1)(d)の基準および第10条(1)(e)の基準に該当するかどうかに関して結論が引き出せなかったということが記されている。

承認審査中のAS/PTで2013年9月1日より前にCAR初稿が提出されていなかったAS/PTに関しては承認には内分泌攪乱性の結論づけが必要となる。植物保護製品のASと同様に内分泌攪乱性評価試験にはED特定のガイダンス文書が作成される以前より化学物質ASに関するデータ要求に含まれていた試験も存在する。

そのため、追加情報提出しなくとも内分泌攪乱性は

ないと判断されて承認されたAS/PTも存在した。その一方で、ED該当非該当を判断するため、申請者に情報提出の機会が与えられたことで追加試験を実施している化学物質ASも存在する。追加試験実施中の化学物質ASに関しては試験結果が得られるまでBPCでの討議予定などが設定できない状態にある。

承認更新のAS/PTに関しては、2020年11月付ECHAの「BP規則下でのASの承認更新申請のデータ要求と評価に関するガイダンス」⁷⁰⁾が作成され、公表済みである。このガイダンスでは、申請者は内分泌攪乱性に関するデータ作成が必要なことが記されている。2018年6月より前に承認されたAS/PT、もしくはCARが2013年9月1日より前に提出されたAS/PTでは内分泌攪乱性が新しい科学的基準に従って評価されていない、もしくは内分泌攪乱性に関して結論づけられていなかった。申請者は以前に評価されていなかったのであれば内分泌攪乱性評価もしくは最近の評価結果がまだ有効であることの陳述を提供しなければならない。また申請者は内分泌攪乱性評価のために新情報を作成もしくは検討したかに関して示さなければならない。RARには内分泌攪乱性の評価が含まなければならない。

発がん性変異原性生殖毒性で排除基準に該当する物質に関しても内分泌攪乱性の評価は要求される。内分泌攪乱性を調査するための新データ作成の必要性に関して承認更新申請期限よりかなり前にeCAと討議しておかなければならない。

承認更新規則2022/1950⁷¹⁾でAS/PTが承認更新されたCreosote/PT8は承認更新申請書が2016年10月27日に提出された。2020年12月4日付で採択された承認更新BPC意見書⁷²⁾ではヒトおよび非標的生物に関する内分泌攪乱性は提出されたデータでは該当非該当の結論が引き出せないとされている。内分泌攪乱性以外の排除基準にもすでに該当していたことやCreosote含有の製品は専門作業員 (professionals) のみにより使用されることで内分泌攪乱性の評価はしないことが決定さ

Table 9 Information indicated on the endocrine disrupting properties included in the BPC Opinion on the application for approval of Carbendazim/PT7 or PT10 with respect to the assessment of exclusion and substitution criteria based on the endocrine disrupting properties

Property	Conclusions
Endocrine disrupting properties	
Section A of Regulation (EU) 2017/2100: ED properties with respect to humans	No conclusion can be drawn based on the available data
Section B of Regulation (EU) 2017/2100: ED properties with respect to non-target organisms	No conclusion can be drawn based on the available data
Article 57(f) and 59(1) of REACH	No
Intended mode of action that consists of controlling target organisms <i>via</i> their endocrine system(s).	No

れた。承認更新規則2022/1950の前文には、Creosoteが有害性分類Carc.1Bなど内分泌性以外の排除基準に該当したことは記されているが、内分泌攪乱性の評価結果に関する記載はなかった。

Creosote/PT8以外のバイオサイド承認更新AS/PTでは、Propiconazole/PT8の2022年3月9日付採択の承認更新BPC意見書⁷³⁾が公表済みで、この意見書では内分泌攪乱性はヒトでも非標的生物でも該当すると判定された。Propiconazoleは有害性分類Repr.1Bが付与されていることで排除基準に該当しており、意見書の提案は排除基準該当でも承認できる特例条件の少なくとも1つを満たさない限りは、通常では承認しないと記された。

内分泌攪乱性は現時点ではPPP規則1107/2009下ではEFSAが、BP規則528/2012下ではBPCが判定している。欧州委員会は内分泌攪乱性などの新しい有害性分類をCLP規則1272/2008に導入する修正規則を2022年12月19日に採択した。欧州委員会は、次の段階としてこの新しく採択した有害性分類に関して国際的な判断基準を策定する国際連合（United Nations：UN）の新しい非公式作業部会の議長をEUが務める予定であることを発表した⁷⁴⁾。

「EUから発信の2023年から2024年の2年間の作業プログラムに未取組の有害性分類に関する新しい作業の提案」と題した2022年9月15日付UNの化学品の分類および表示に関する世界調和システムの専門家小委員会文書⁷⁵⁾には、EUからの代表がこの小委員会の第42回セッションで現時点では世界レベルで特定されていない有害性があるが、使用者、消費者および環境の保護に適切な措置が限られるため、2023年から2024年の2年間の作業プログラムにこの新事項を含める提案をする意向を小委員会に知らせた旨と提案した作業の範囲と組織ならびに作業計画などが掲載された。2022年12月7日から9日に開催されたこの小委員会の第43回セッションの議事録⁷⁶⁾の付属書III「小委員会の2023年から2024年の作業プログラム」には、EUからの提案が「有害性を生じさせ得る問題とそのGHSでの提示」と改めた呼称で掲載された。

内分泌攪乱性などの新しい有害性分類を導入する修正規則がOJ公表されてその適用日が決定すれば、修正規則の適用後には内分泌攪乱性は分類表示を提案するECHAのRACで審査され、有害成分付与の可否や付与する場合のカテゴリーが提案されることになる。

ECHAのRACに提出されるCLH報告書のフォーマットは、PPPのRMSやBPのeCAが作成する評価書と共通であるが、RACの分類表示の意見書は原則としてEFSA評価結論やBPC意見書より先に採択される。これにより将来的にはASの承認/承認更新審査での内分泌攪乱性の評価は承認/承認更新の判断より先に実施

されることになる。

化学物質ASが内分泌攪乱性ありと判断された場合に生じ得る影響

PPPの化学物質ASがヒトもしくは非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有すると判定された場合やBPの化学物質ASがヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有すると判定された場合には、PPPでのカットオフ基準、BPでの排除基準に該当することになるため、AS承認/承認更新が難しくなる。PPPでは規則1107/2009の第4条(7)に規定の条件を満たせば、BPでは規則528/2012の第5条(2)に規定の条件の少なくとも一つを満たせば承認/承認更新できる可能性はあるが、承認/承認更新されてもCfSとしての承認であるため、承認期間は短く、またそのASを含有する製品には認可申請評価の際に比較評価（Comparative assessment）が実施される（規則1107/2009第50条、規則528/2012第23条）。

BPの化学物質ASが非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有すると判定された場合にはBP規則下での排除基準には該当しないが、CfS基準に該当するので、そのASを含有する製品にも認可申請評価の際に比較評価が実施される。

PPPの化学物質ASがヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有するとされた場合には、特例での承認は曝露が無視し得ることが条件になる。特例での承認の可否の判断に使用されている2015年5月付欧州委員会通知（Commission Notice）草案「規則1107/2009附属書II項目3.6.3から3.6.5および3.8.2の解釈、特に実際の施用条件下でのPPPのASへの無視し得る曝露に関する評価に関する技術的ガイダンス」⁷⁷⁾には、残留基準値（Maximum Residue Level(s)：MRL(s)）はデフォルト値（Default value）である0.01 mg/kgもしくはは定量限界（Limit of Quantitation：LOQ）に設定されると記されている。

ASが非承認/承認非更新になった場合は植物保護製品の認可も取り消し（revocation）となるため、附属書IIもしくはIIIにMRLが掲載されていた場合にはMRLの削除が必要になり、EFSAに意見書を要請することなく全てのMRLを検出限界（Limit of Detection：LOD）に低減する修正規則が採択され得る（規則396/2005の第17条）。

第三国での施用に基づいて設定された残留量の国際基準であるコーデックスのMRL（Codex MRL：CXL）もしくは輸出先国/地域の残留農薬基準であるインポートトレランス（Import tolerance：IT）は、EU内での製品認可取り消しによる認可施用の消失とは無関係であるのでこれらに基づくMRLは通常は維持される

が、ASや代謝物の毒性、特にカットオフ基準に該当する毒性がある場合には、CXLやITも含めてLODに低減される。

このため、ヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有するとされた場合にはASの承認/承認更新がされてもされなくとも、EU内で生産の産品(Commodities)だけでなくEU域外で生産されEUに輸入される産品に関してもLODを超えるMRLが設定できなくなる。これはEU域外でそのASを含有する製品が施用された産品のEUへの輸出を難しくすることになる。

BPの化学物質ASがヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有するとされ、非承認/承認非更新となった場合には、そのASで処理された成形品(Treated articles)はEU内では上市できなくなる。これは2013年9月1日から適用されたBP規則528/2012では原則として、成形品への処理に使用したBPに含有されている、もしくは成形品に盛り込まれているすべてのASで該当するPTでの承認がなければ、その成形品は上市できなくなった(規則528/2012第58条)ためである。このため、EUでBPの化学物質ASがヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有するとされた場合にはそのASで処理された成形品のEUでの上市が難しくなる。

おわりに

EUのPPP/BPの規制では当初化学物質ASの内分泌攪乱性に関するデータ要求や科学的判断基準は確立されていなかった。OECDにおける内分泌攪乱の試験法開発と並行して、データ要求が規定され、PPP規則およびBP規則でAS承認に関わるカットオフ基準もしくは排除基準などにヒトや非標的生物に悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有することが盛り込まれた。内分泌攪乱性に関する新しい科学的判断基準が適用されたのは2018年からであり、内分泌攪乱性が適切に評価されるようになったのは最近である。

PPP/BPの化学物質ASの承認/承認更新をより確実にするためには、内分泌攪乱性に関する新しい科学的判断基準やED特定のガイダンスについてよく知っておく必要がある。

PPP/BPの化学物質ASがヒトに悪影響を及ぼし得る内分泌攪乱性を有すると判定された場合には、EUでのAS承認/承認更新ができないことでEU内での施用/使用ができなくなるだけでなく、その化学物質ASのEUでのIT設定が難しくなることでその化学物質ASを含有するPPPを施用した作物のEUへの輸出が難しくなる、その化学物質ASを含有するBPで処理された成形品やその化学物質ASが盛り込まれた成形品のEUへの輸出が難しくなるなど、EU域外の国でのPPP/BPの使用にも影響を及ぼし得る。化学物質ASが内分泌

攪乱性を有する可能性と製品開発を進めるかの判断を早期に行えるよう継続的な情報収集を進めておかなければならない。本稿がそのような業務の一助となれば幸いである。記載した事項については、情報源の原文書で内容を確認できるように現在インターネット上に有効なURLが存在する文書については、「引用文献」の欄にURLを示したので、詳細を確認いただければ幸甚である。

引用文献

- 1) EC, "Directive 91/414/EEC (OJ 1991.08.19)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31991L0414&from=EN> (参照2023/3/17)。
- 2) EC, "Directive 98/8/EC (OJ 1998.04.24)", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0008&from=EN> (参照2023/3/17)。
- 3) European Commission, "Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife, COM(1999) 706 final, 1999.12.17", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:51999DC0706&from=EN> (参照2023/3/17)。
- 4) European Commission, "Communication on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706), COM (2001) 262 final, 2001.06.14", <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52001DC0262&from=EN> (参照2023/3/17)。
- 5) European Commission, "Communication Staff Working Document on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706), SEC(2004) 1372, 2004.10.28", 以下のURLの文書には、上記の文書の上にカバーノート(cover note)1枚あり
<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14341-2004-INIT/en/pdf>(参照2023/3/17)。
- 6) European Commission, "Communication Staff Working Document on the implementation of the Community Strategy for Endocrine Disrupters - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706), (COM(2001) 262) and (SEC(2004) 1372),

- SEC(2007) 1635, 2007.11.30”, 以下のURLの文書には、上記の文書の上にカバーノート (cover note) 1枚あり
<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-16123-2007-INIT/en/pdf>(参照2023/3/17)。
- 7) European Commission, “Communication Staff Working Paper 4th Report on the implementation of the “Community Strategy for Endocrine Disrupters” a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM(1999) 706), SEC(2011) 1001 final, 2011.08.10”, 以下のURLの文書には、上記の文書の上にカバーノート (cover note) 1枚あり
<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-13461-2011-INIT/en/pdf>(参照2023/3/17)。
 - 8) EC, “Directive 2006/132/EC (OJ 2006.12.12)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0132&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 9) EC, “Directive 2006/133/EC (OJ 2006.12.12)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0133&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 10) EC, “Directive 2006/134/EC (OJ 2006.12.12)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0134&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 11) EC, “Directive 2009/77/EC (OJ 2009.07.02)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009L0077&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 12) OECD, “OECD work on Endocrine Disrupting Chemicals, 2018.03”, <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/OECD%20Work%20on%20Endocrine%20Disrupting%20Chemicals.pdf> (参照2023/3/17)。
 - 13) OECD, “Guidance Document on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, Series on Testing & Assessment No. 150, ENV/JM/MONO(2012)22, 2012.08.24”, [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2012\)22&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2012)22&doclanguage=en) (参照2023/3/17)。
 - 14) WHO, “Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, WHO/PCS/EDC/02.2, 2002”, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67357/WHO_PCS_EDC_02.2.pdf (参照2023/3/17)。
 - 15) OECD, “Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption, 2018”, https://www.oecd-ilibrary.org/revised-guidance-document-150-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption_5j8p74mznltz.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F9789264304741-en&mimeType=pdf (参照2023/3/17)。
 - 16) EC, “Regulation 1107/2009 (OJ 2009.11.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 17) EU, “Regulation 528/2012 (OJ 2012.06.27)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 18) EC, “Regulation 1907/2006”, (OJ 2006.12.30)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907&from=EN> (参照2023/3/17)。
 Corrigendum to Regulation 1907/2006 (OJ 2007.05.29) [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907R\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907R(01)&from=EN) (参照2023/3/17)。
 - 19) EC, “Regulation 1272/2008 (OJ 2008.12.31)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 20) EU, “Regulation 544/2011 (OJ 2011.06.11)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R0544&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 21) EU, “Regulation 283/2013 (OJ 2013.04.03)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0283&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 22) EU, “Communication 2013/C95/01 (OJ 2013.04.03)”, [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0403\(02\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0403(02)&from=EN) (参照2023/3/17)。
 - 23) EU, “Regulation 284/2013 (OJ 2013.04.03)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0284&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 24) European Commission, “Guidance Document for Applicants on preparing Dossiers for the Approval of a Chemical New Active Substance and for the Renewal of Approval of a Chemical Active Substance according to Regulation (EU) No 283/2013 and Regulation (EU) No 284/2013, SANCO/10181/2013”, 何度か更新版で置き換えられており、最初

- に公表されたのはおそらく 2013.03.15付のRev.1、最新の更新版は2021.03.24付のRev.6で以下のURL https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-03/pesticides_ppp_app-proc_guide_doss_10181.pdf (参照2023/3/17)。
- 25) EU, “Regulation 844/2012 (OJ 2012.09.19)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0844&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 26) European Commission, “Guidance on data requirements for active substances and biocidal products, 2000.10, formatted and edited in one single document 2008.02”, https://echa.europa.eu/documents/10162/983772/bpd_guid_tnsg-data-requirementsen.pdf/48dcca8e-54b4-46e2-9b66-b6b6ab8e6a26e (参照2023/3/17)。
 - 27) ECHA, “Guidance on information requirements, Version 1.0, 2013.07”, https://echa.europa.eu/documents/10162/2672387/guidance_on_information_requirements_bpr_part_a_v10_superseded_en.pdf (参照2023/3/17)。
 - 28) EU, “Regulation 2021/525 (OJ 2021.03.26)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0525&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 29) ECHA/EFSA, “Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC)No 1107/2009, EFSA Journal 2018;16(6):5311, 2018.06.05”, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5311> (参照2023/3/17)。
 - 30) EC, “Directive 67/548/EEC (OJ 1967.08.16)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31967L0548&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 31) EU, “Regulation 2016/871 (OJ 2016.06.02)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0871&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 32) EU, “Regulation 2016/872 (OJ 2016.06.02)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0872&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 33) EU, “Regulation 2017/244 (OJ 2017.02.11)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0244&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 34) EU, “Regulation 2017/1496 (OJ 2017.08.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1496&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 35) EU, “Regulation 2017/2091 (OJ 2017.11.15)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2091&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 36) EU, “Regulation 2018/1501 (OJ 2018.10.10)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1501&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 37) EU, “Decision 2019/717 (OJ 2019.05.10)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0717&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 38) EU, “Decision 2018/622 (OJ 2018.04.23)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0622&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 39) ECHA, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the application for approval of the active substance: Chlorophene Product type: 3, ECHA/BPC/166/2017, 2017.10.03”, <https://echa.europa.eu/documents/10162/058c3709-735a-0c86-4ae1-288591ad2a92> (参照2023/3/17)。
 - 40) EU, “Regulation 2019/637 (OJ 2019.04.24)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0637&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 41) ECHA, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the application for approval of the active substance: Cholecalciferol Product type: 14, ECHA/BPC/180/2017, 2017.12.13”, <https://echa.europa.eu/documents/10162/4758d8d3-517e-484a-98d1-43f4a232b185> (参照2023/3/17)。
 - 42) EU, “Regulation 2017/2100 (OJ 2017.11.17)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2100&from=EN> (参照2023/3/17)。
 - 43) European Commission, “Press release - Commission presents scientific criteria to identify endocrine disruptors in the pesticides and biocides areas, 2016.06.15”, https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_16_2152 (参照2023/3/17)。
 - 44) European Commission, “Communication from the Commission to the European Parliament and the Council on endocrine disruptors and the draft Commission acts setting out scientific criteria for their determination in the context of the EU legislation on plant protection products and biocidal products, COM(2016) 350 final, 2016.06.15”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52016DC0350&from=EN> (参照2023/3/17)。

- europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52016DC0350 (参照2023/3/17).
- 45) EU, “Regulation 2018/605 (OJ 2018.04.20)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605&from=EN> (参照2023/3/17).
Corrigendum to Regulation 2018/605 (OJ 2018.05.02) [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605R\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0605R(01)&from=EN) (参照2023/3/17).
- 46) ECHA/EFSA, “Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC)No 1107/2009 - Draft for public consultation, 2017.12.07”, https://comments.echa.europa.eu/Comments_cms/ED_Guidance%20for%20public%20consultation_20171207.pdf (参照2023/3/17).
- 47) ECHA, “Give comments on the draft guidance for identifying endocrine disruptors, ECHA/NI/17/43, 2017.12.07”, <https://echa.europa.eu/-/give-comments-on-the-draft-guidance-for-identifying-endocrine-disruptors> (参照2023/3/17).
- 48) EU, “Regulation 802/2013 (OJ 2013.08.23)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0802&from=EN> (参照2023/3/17).
- 49) European Commission, “Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed Section Phytopharmaceuticals - Legislation, 24-25 January 2019, sante.ddg2.g.5(2019)2064772, 2019”, https://food.ec.europa.eu/system/files/2019-04/sc_phyto_20190124_ppl_sum.pdf (参照2023/3/17).
- 50) EU, “Regulation 2018/1659 (OJ 2018.11.08)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R1659&from=EN> (参照2023/3/17).
- 51) EFSA, “Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances. EFSA Supporting publication 2019:EN-1612 (approved: 2019.03.27)”, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2019.EN-1612> (参照2023/3/17).
- 52) European Commission, “Implementation schedule - Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances, SANTE-10914-2019 rev. 0, 2019.03.22”, 事務的ガイダンス2021年改訂版の採択と適用により、2019年版に関する導入スケジュールに関する文書は2021年改訂版用の文書で置き換えられたため、2019年版に関する文書へのURLは無効となった。
- 53) EU, “Regulation 2019/1381 (OJ 2019.09.06)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R1381&from=EN> (参照2023/3/17).
- 54) EFSA, “Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances and on the maximum residue level (MRL) application procedure. EFSA Supporting publication 2021:EN-6464 (approved: 2021.02.11)”, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6464> (参照2023/3/17).
- 55) European Commission, “Administrative guidance on submission of dossiers and assessment reports for the peer-review of pesticide active substances and on the MRL application procedure, SANTE/10182/2021, 2021.02.23” https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-03/pesticides_ppp_appproc_guide_peer-review-active-subs_en.pdf (参照2023/3/17).
- 56) EFSA, “IUCLID Active Substance application Manual (IUCLID 6 VERSION 6.X). Version 4 2022.01.21”, Version 1が2021.07.14公表、現時点の最新版がVersion 4で以下のURLにあり <https://zenodo.org/record/5888226> (参照2023/3/17).
- 57) EU, “Regulation 2020/1740 (OJ 2020.11.23)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R1740&from=EN> (参照2023/3/17).
- 58) US EPA, “Series 890 - Endocrine Disruptor Screening Program Test Guidelines (last updated on 2023.03.13)”, <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-890-endocrine-disruptor-screening-program> (参照2023/3/17).
- 59) EFSA, “Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance clofentezine. EFSA Journal 2021;19(8):6817 (approved: 2021.07.28)”, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2021.6817> (参照2023/3/17).
- 60) EU, “Regulation 1141/2010 (OJ 2010.12.08)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R1141&from=EN> (参照2023/3/17).
- 61) EU, “Regulation 2022/43 (OJ 2022.01.14)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R0043&from=EN>

- eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R0043&from=EN(参照2023/3/17).
- 62) European Commission, “Implementation of scientific criteria to determine the endocrine-disrupting properties of active substances currently under assessment, CA-March18.Doc.7.3.a- Final, 2018.03”, <https://circabc.europa.eu/ui/group/e947a950-8032-4df9-a3f0-f61eefd3d81b/library/5ac61098-3765-48a7-800c-74ae41960ba0/details> (参照2023/3/17).
- 63) ECHA, “Principles for the assessment of endocrine disrupting properties in active substance approval, 2018.04.26”, https://echa.europa.eu/documents/10162/763823/principles_ed_assessment_in_approval_active_substance_process_en.pdf/6cec7d85-607c-36e9-f0aa-daef94e8fe5b?t=1527001845681 (参照2023/3/17).
- 64) ECHA, “ED assessment for active substances where the CAR was submitted before entry into force of the BPR: literature review, 2019.02.26”, https://echa.europa.eu/documents/10162/763823/ed_literature_review_en.pdf/0e8ec190-b71d-5c28-e929-ac280ee24295?t=1561375216217 (参照2023/3/17).
- 65) European Commission, “Request for an ECHA opinion under Article 75(1)(g) of the BPR – Mandate “Evaluation of the Endocrine disrupting properties of certain biocidal actives substances according to the scientific criteria”, 2018.04”, https://echa.europa.eu/documents/10162/2166576/Mandate+Opinion+Request+Evaluation+of+ED+properties_April+2018.pdf/7b66f04c-04a1-4af6-9f62-cc05e37528db?t=1612437515069 (参照2023/3/17).
- 66) European Commission, “Mandate requesting ECHA opinions under Article 75(1)(g) of the BPR – “Evaluation of the Endocrine disrupting properties of certain biocidal actives substances according to the new scientific criteria”, Ares(2018)3207681, 2018.06.18”, https://echa.europa.eu/documents/10162/2166576/Mandate+Opinion+Request+Evaluation+of+ED+properties_June+2018.pdf/661cb5bf-d489-34ff-02d6-d6bd338461c7?t=1612349677106 (参照2023/3/17).
- 67) ECHA, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the application for approval of the active substance: Carbendazim Product type: 9, ECHA/BPC/218/2019, 2019.02.27”, <https://echa.europa.eu/documents/10162/7a72c64b-b0e5-6870-219c-0b9f61d52987> (参照2023/3/17).
- 68) ECHA, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the application for approval of the active substance: Carbendazim Product type: 7, ECHA/BPC/234/2019, 2019.12.10”, <https://echa.europa.eu/documents/10162/4230c62d-7422-4c3d-a1e2-38a7f2dd2067> (参照2023/3/17).
- 69) ECHA, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the application for approval of the active substance: Carbendazim Product type: 10, ECHA/BPC/235/2019, 2019.12.10”, <https://echa.europa.eu/documents/10162/d81496d2-cd61-0cd3-3661-6ea2f8129dc8> (参照2023/3/17).
- 70) ECHA, “Guidance on the data requirements and assessment of applications for renewal of approval of active substances under BPR, 2020.11”, https://echa.europa.eu/documents/10162/2324906/data_req_assessment_applications_renewal_of_approval_as_en.pdf/29b50033-cb42-65c4-359f-168ce75d4989?t=1605007269214 (参照2023/3/17).
- 71) EU, “Regulation 2022/1950 (OJ 2022.10.17)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R1950&from=EN> (参照2023/3/17).
- 72) ECHA, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the application for renewal of the approval of the active substance: creosote Product type: 8, ECHA/BPC/274/2020, 2020.12.04”, <https://echa.europa.eu/documents/10162/fc41edcf-3732-2ba9-6a14-0fb9b423fd6c> (参照2023/3/17).
- 73) ECHA, “Biocidal Products Committee (BPC) Opinion on the application for approval of the active substance: Propiconazole Product type: 8, ECHA/BPC/324/2022, 2022.03.09”, <https://echa.europa.eu/documents/10162/2b615a3d-38d2-0087-31b6-dda6cfea6902> (参照2023/3/17).
- 74) European Commission, “Commission sets up rules to identify endocrine disruptors and long-lasting chemicals and to improve labelling, IP/22/7775, 2022.12.19”, https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_7775 (参照2023/3/17).
- 75) UN, “Proposal for new work on unaddressed hazard classes in the programme of work for the biennium 2023-2024 - Transmitted by the European Union, ST/SG/AC.10/C.4/2022/18, 2022.09.15”, <https://unece.org/sites/default/files/2022-09/ST-SG-AC10-C4-2022-18e.pdf> (参照2023/3/17).
- 76) UN, “Report of the Sub-Committee of Experts on the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals on its forty-third

session held in Geneva from 7 to 9 December 2022, ST/SG/AC.10/C.4/86, 2022.12.19”, https://unece.org/sites/default/files/2022-12/ST-SG-AC10-C4-86e_0.pdf (参照2023/3/17).

77) European Commission, “Commission Notice - Technical guidance on the interpretation of points 3.6.3. to 3.6.5, and 3.8.2 of Annex II to Regulation (EC) No

1107/2009, in particular regarding the assessment of negligible exposure to an active substance in a plant protection product under realistic conditions of use, SANCO-2014-12096 Draft, 2015.05”, https://food.ec.europa.eu/system/files/2017-02/adv-grp_wg_20150625_tech-guidance.pdf (参照2023/3/17).

PROFILE



原田 浩子

Hiroko HARADA

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
課長



松下 秀則

Hidenori MATSUSHITA

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
チーフエンジニア



龍 みを

Mio TATSU

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター



小高 理香

Rika KODAKA

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
シニアエンジニア
博士（農学）



山根 慶子

Keiko YAMANE

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター



太田 美佳

Mika OTA

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
センター長



藪下 晴津子

Setsuko YABUSHITA

住化テクノサービス株式会社
登録・技術情報センター
課長
博士（薬学）