

生態影響評価のための第1段階試験に係る これまでの検討状況と平成27年度の予定について(改)

I. 内分泌かく乱作用に係る生態影響評価検討班について

内分泌かく乱作用に関連する報告がなされた化学物質のうち、その報告の信頼性が評価され、「内分泌かく乱作用に関する試験対象となり得る」とされた物質の生態影響を評価する動物試験について、試験全体の枠組み(フレームワーク)及び個別の物質に対して実施する試験法の選定について検討を行うため、平成21年度より、作用・影響評価検討部会のもとに、「生態影響評価のための動物試験法検討作業班」を設置し、検討を進めた。平成24年度からは「生態影響評価のための動物試験法検討作業班」を発展的に改組し、「内分泌かく乱作用に係る生態影響評価検討班」として検討を進めている。

II. 内分泌かく乱作用の生態影響に係る試験及び評価の考え方について

1. EXTEND2010では、環境行政の中で化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクを適切に評価し、必要に応じて管理していくことを目標として、化学物質の内分泌かく乱作用の評価手法の確立と評価の実施を加速化することに力点を置いている。

このため、評価手法の構築を進めつつ、環境リスク管理の必要性の判断に向けた環境リスク評価を効率的に進める。

(1)現時点では、化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクの評価の手法が十分に確立されていないので、このような評価手法の確立を行いつつ、環境行政上対応が必要となる物質を効率的かつ効果的に抽出する必要がある。

(2)このため、画一的にデータを取得して網羅的な評価を行うよりも、既存知見を活用しつつ効率的に評価を進めることが適当ではないかと考えられる。

2. 現時点で評価を行うことが可能な対象について、試験及び評価を開始する。

(1)生態影響に関する試験及び評価から着手することとし、人の健康に対する影響に関する試験及び評価については、別途検討する。

(2) OECDテストガイドラインなど、試験・評価手法が既に確立している生物種、影響等を対象とする。

① OECDにおいてテストガイドラインが確立している水生生物(魚類、両生類及び無脊椎動物)を、当面は対象とする。鳥類については試験・評価手法等に関する情報収集を行うこととし、ほ乳類については別途検討する。

② 内分泌かく乱作用に伴う以下の項目を対象とする。

- ・生殖に及ぼす影響－エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用
- ・発達(変態等)に及ぼす影響－甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用
- ・成長に及ぼす影響－幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用

(3) 内分泌かく乱化学物質(内分泌系に影響を及ぼすことにより、生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性の化学物質)の生態リスク評価に向け、

- ・内分泌系に対する作用の有無の確認
 - ・生体の障害や有害な影響の有無及び程度の確認
- を行うこととし、これに向けて生態影響試験の実施の枠組みを構築する。

(4) 試験に使用する動物数を減らしつつ効率的に評価を進めるため、既存の知見を活用するとともに、まず試験管内試験(*in vitro*)を実施し、その結果等を踏まえて生物試験(*in vivo*)を優先的に実施すべき物質を抽出する。

3. 環境リスクを生ずる可能性が考えられる物質を抽出し、これを試験及び評価の対象とする。

(1) 環境リスク評価を行う観点から、化学物質のばく露と有害性の双方に着目して、優先的に検討すべき物質を抽出する。

(2) 環境中に存在し、環境リスクを及ぼす可能性がある物質を評価対象とする。化学物質の環境実態調査等の環境調査における検出物質、環境排出量が多い物質等を対象とする。

(3) 既存の知見を整理した上で、内分泌かく乱作用との関連性が認められる(作用が認められる)と判断された物質を、試験及び評価の対象とする。

Ⅲ. 内分泌かく乱作用の生態影響に係る試験及び評価の枠組みについて

1. 生態影響評価のための基本的枠組み

EXTEND2010における生態影響評価は、次の2段階で評価を行う。

(1) 第1段階

- ・化学物質の内分泌系に対する作用の有無を確認するため、試験管内試験と、比較的簡

易かつ短期間で実施可能な生物試験により、第1段階試験群を構成する。

- ・「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価」(以下、信頼性評価)において、試験対象物質となり得るとされた物質を対象とする。
- ・既存の知見及び第1段階試験群の結果より、第1段階評価を実施する。

(2) 第2段階

- ・内分泌かく乱作用による有害性を確認するため、長期間のばく露による生物試験により、第2段階試験群を構成する。
 - ・第1段階評価において「内分泌系に対する作用がある」と認められた物質について、第2段階試験群を実施する候補とする。(具体的な実施方法は今後検討)
- ※ 第1段階評価で「内分泌系に対する作用がある」と認められなかった物質については、内分泌系に対する作用を必ずしも否定することはできないが、効率的かつ効果的に評価を進める観点から、現時点では「保留」とする。

2. 試験法の選定

(1) 試験法選定の考え方

- ① OECDにおいてテストガイドライン化された試験法を優先して採用する。また、可能な限り既存の試験法の組み合わせで試験群を構築することを前提とし、新たに開発が必要な試験法がある場合は、今後検討する。
- ② 第1段階及び第2段階の評価については、一貫した評価を実施するため、主として、同一の生物種を用いて試験を実施する。試験動物は、当面、魚類(メダカ)、無脊椎動物類(オオミジンコ)及び両生類(アフリカツメガエル又はニシツメガエル)とする。
- ③ 試験管内試験としては、受容体結合のみならず、その後の転写活性化を確認できるレポーター遺伝子試験を採用する。

(2) 具体的な試験法

第1段階試験群として採用する試験は、以下の通りとする。

① 試験管内試験

- ・エストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用

第2段階試験(開発中のメダカ多世代試験を想定)で用いるメダカの受容体を使用するメダカエストロゲン受容体 α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ レポーター遺伝子試験(試験実施対象は α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ から1種類を選択)

- ・アンドロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用

第2段階試験(開発中のメダカ多世代試験を想定)で用いるメダカの受容体を使用するメダカアンドロゲン受容体 α 、 β レポーター遺伝子試験(試験実施対象は α 、 β から1種類を選択)

- ・甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用

第2段階試験(アフリカツメガエル変態アッセイ(TG231)を想定)で用いるカエル類の受容体を使用するニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 α 、 β レポータージーン試験(試験実施対象は α 、 β から1種類を選択)

- ・脱皮ホルモン様作用

第2段階試験(オオミジンコ繁殖毒性試験(TG211 ANNEX7))で用いるオオミジンコの受容体を使用するミジンコ脱皮ホルモン受容体レポータージーン試験

② 生物試験

- ・エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用等

テストガイドライン化されており、第2段階試験(開発中のメダカ多世代試験を想定)で用いるメダカを使用し、幅広い作用について評価可能な魚類短期間繁殖試験(TG229)(但し、既存知見によっては、検出できる作用が少ないがやや簡易に実施できる魚類21日間スクリーニング試験(TG230)を用いることを検討する)

3. 試験及び評価の実施手順

(1) 第1段階における試験及び評価の実施手順

画一的にデータを取得して網羅的な評価を行うのではなく、既存知見を活用しつつ効率的に評価を進めるため、別途実施している信頼性評価によって得られた既存知見を活用しながら、以下の手順で試験及び評価を実施する。

① 信頼性評価において確認された既存知見を以下の観点から整理し、第1段階評価を実施するに当たり、必要な情報がどの程度すでに得られているのかを確認する。

○内分泌かく乱作用の可能性が疑われている内分泌系の項目は何か

- ・生殖に及ぼす影響—エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、等

- ・発達(変態等)に及ぼす影響—甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、等

- ・成長に及ぼす影響—幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、等

○第1段階で採用する試験管内試験に相当する情報はあるか

○第1段階で採用する生物試験に相当する情報はあるか

② 上記の既存知見の整理結果に基づき、次のように試験を行う。

(i) 評価すべき内分泌系の項目を選定

(ii) 選定された項目について、十分な試験管内試験の情報が得られていない物質については、試験管内試験を実施

(iii) 選定された項目について、十分な生物試験の情報が得られていない物質については、既存の知見、試験管内試験の結果、環境中での検出状況等の情報を勘

案し、優先順位が高いと考えられる物質から生物試験を実施

- ③ 必要な試験管内試験及び生物試験の情報が得られた物質について、第1段階評価を実施する。

(参考)内分泌系に対する作用の網羅的な確認の実施について

化学物質の内分泌かく乱作用による生態影響評価の枠組みを構築するに当たっては、既存の試験法で評価可能なすべての内分泌系の項目について、網羅的に評価を実施すべきであり、既存知見がない項目についても評価を行うという考え方も想定される。しかし、既存の知見から考えられる項目以外のものも含むすべての項目について試験を行うことは、効率的に評価を進めるという観点から、適切でないと考えられる。

既存知見から評価を行うべき内分泌系の項目を選定した場合と、網羅的に評価を行う場合の関係の具体例について、以下に示す。「●」は、実施手順に従って評価を行う場合に評価を行う項目、「▲」は、網羅的に評価を行う場合に追加して評価を行う項目を表す。

網羅的に評価を行った場合には、実施すべき試験項目がかなり多くなり、限られた予算の中で実施するには、現実的でないと考えられる。

	既存知見の例			評価を行う項目						
	雄メダカで 肝臓中ビテ ロゲン濃 度高値	カエル類 の変態異 常	無脊椎動 物類の脱 皮異常	エスト ロゲン	抗エス トロゲ ン	アンド ロゲン	抗アン ドロゲ ン	甲状腺 ホルモ ン	抗甲状 腺ホル モン	脱皮ホ ルモン
物質 A	○			●	▲	▲	▲	▲	▲	▲
物質 B		○		▲	▲	▲	▲	●	●	▲
物質 C			○	▲	▲	▲	▲	▲	▲	●

(2) 第2段階における試験及び評価の実施手順

有害性確認試験として位置付けられる試験法の開発の状況を踏まえ、第2段階における試験の実施の手順について具体的に検討する。

IV. 第1段階試験管内試験について

1. 平成22年度に実施した検討について

- (1) 第1段階試験管内試験については、これまでの議論において、メダカエストロゲン受容体レポータージーン試験、メダカアンドロゲン受容体レポータージーン試験、ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体レポータージーン試験及びミジンコ脱皮ホルモン受容体レポータージーン試験を採用することが合意されていたところである。

しかし、それぞれの受容体には複数のサブタイプを用いた試験法が開発されているため、どのサブタイプを用いた試験法を採用するかについて検討を行った。

(2) これまでに文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)により、試験対象物質となり得る物質として選定された物質について、これまでの知見の再整理を行い、評価すべき内分泌系の項目及び実施すべき第1段階試験管内試験について、検討を行った。

(3) 第1回の信頼性評価において試験対象物質となり得るとされた7物質のうち、エストロンを除いた6物質*について、計14の第1段階試験管内試験を実施した。

* 6物質：*p*-ジクロロベンゼン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、2,4,6-トリブロモフェノール、2,4-トルエンジアミン、ヒドラジン、フェンチオン

(試験結果)

実施した6物質計14の第1段階試験管内試験において、試験対象物質による転写活性または転写阻害活性は認められなかった。

※ エストロンのエストロゲン様作用及びフェンチオンの抗アンドロゲン様作用については、第1段階試験管内試験と異なる動物種の受容体を用いたレポーター遺伝子試験において転写活性または転写阻害活性が認められているため、今回、第1段階試験管内試験を実施しなかった。

2. 平成23年度に実施した検討について

(1) 第1回及び第2回の信頼性評価において試験対象物質となり得るとされた18物質のうち、これまでの知見において、十分な試験管内試験の情報が得られていないと考えられた12物質について、計30の第1段階試験管内試験を実施した。

平成22年度に第1段階試験管内試験を実施した物質	<i>p</i> -ジクロロベンゼン、 <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド、2,4,6-トリブロモフェノール、2,4-トルエンジアミン、ヒドラジン、フェンチオン(抗エストロゲン作用について)(6物質)
平成23年度に第1段階試験管内試験を実施した物質*	エストロン、フェンチオン(抗アンドロゲン作用について)、カルバリル(NAC)、カルボフラン、シアナジン、ジウロン、ジクロルボス、ジクロロブロモメタン、ダイアジノン、フェニトイン、フェニトロチオン、ペルフルオロオクタン酸 (12物質)

*フェノバルビタールについては、向精神薬であるため、取り扱える試験機関が確保できなかったため、取扱いの認可を待って、平成24年度に実施することとした。

(試験結果)

実施した 12 物質計 30 の第 1 段階試験管内試験のうち、12 試験において試験対象物質による転写活性または転写活性阻害が認められた。

- (2) 今回採用した第 1 段階試験管内試験について、試験結果の再現性を確保するため、共通の試験条件の下で、複数試験機関の間で検証試験を実施する必要性が指摘されていた。また、同一の試験機関で実施した試験結果においても、陽性対照物質の転写活性化倍率にばらつきが認められたため、試験の安定化についての検討の必要性も指摘されていた。

このため、試験結果の安定化に係る検討を行った。

3. 平成 24 年度に実施した検討について

第 1 回、第 2 回、第 3 回及び第 4 回の信頼性評価において試験対象物質となり得るとされた 30 物質のうち、これまでの知見において、十分な試験管内試験の情報が得られていないと考えられた 13 物質について、計 37 の第 1 段階試験管内試験を実施した。

平成 24 年度に第 1 段階試験管内試験を実施した物質	2,4,6-トリブロモフェノール(抗甲状腺ホルモン作用について)、フェノバルビタール、アクリルアミド、アラクロール、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸、テトラブロモビスフェノール A、ナフタレン、モリネート、りん酸トリフェニル、1-ナフトール、2,6- <i>tert</i> -ブチル-4-メチルフェノール、4- <i>tert</i> -ペンチルフェノール、メソミル(13 物質)
------------------------------	--

(試験結果)

実施した 13 物質計 37 の第 1 段階試験管内試験のうち、5 試験において試験対象物質による転写活性または転写活性阻害が認められた。

4. 平成 25 年度に実施した検討について

第 4 回及び第 5 回の信頼性評価において試験対象物質となり得るとされた 18 物質のうち、これまでの知見において、十分な試験管内試験の情報が得られていないと考えられた 7 物質について、計 18 の第 1 段階試験管内試験を実施した。

平成 25 年度に第 1 段階試験管内試験を実施した物質	りん酸-トリフェニル(抗エストロゲン作用について)、アトラジン、シマジン、デカブロモジフ
------------------------------	--

	エニルエーテル、2,4-ジニトロフェノール、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、フェノール(7物質)
--	---

(試験結果)

実施した7物質計18の第1段階試験管内試験のうち、4試験において試験対象物質による転写活性または転写活性阻害が認められた。

5. 平成26年度に実施した検討について

第5回の信頼性評価において試験対象物質となり得るとされた22物質のうち、これまでの知見において、十分な試験管内試験の情報が得られていないと考えられた5物質について、計12の第1段階試験管内試験を実施した。

平成26年度に第1段階試験管内試験を実施した物質	フルタミド、二硫化炭素、フェンバレレート、過塩素酸、りん酸トリクレジル(5物質)
--------------------------	--

(試験結果)

実施した5物質計12の第1段階試験管内試験のうち、1試験において試験対象物質による転写活性が認められた。なお、抗アンドロゲン作用を検出するためのメダカアンドロゲン受容体βレポーター遺伝子試験については、これまで実施した試験結果も含め、再現性に関し、再検証中である。

V. 第1段階生物試験について

1. 平成22年度に実施した検討について

第1段階生物試験について、これまでに試験法が開発されていない抗アンドロゲン様作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び幼若ホルモン様作用についての取り扱いについて検討を行った。

2. 平成23年度に実施した検討について

(1)第1段階生物試験を実施するに当たっての考え方について検討を行い、4物質(エストロン、フェニトイン、シアナジン及びダイアジノン)について優先順位が高いと考えられた。

(2)第1段階試験管内試験の結果等から第1段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた3物質(エストロン、フェニトイン、シアナジン)について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験(修正TG229)を実施した。

3. 平成24年度に実施した検討について

(1)第1段階生物試験を実施するに当たっての考え方について検討を行い、4物質(1-ナフトール、4-*tert*-ペンチルフェノール、りん酸トリフェニル及びダイアジノン)について優先順位が高いと考えられた。

(2)第1段階試験管内試験の結果等から第1段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた3物質(1-ナフトール、4-*tert*-ペンチルフェノール、りん酸トリフェニル)について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験(修正 TG229)を実施した。

4. 平成 25 年度について

平成 25 年度においては、第1段階生物試験を実施しなかった。

5. 平成 26 年度に実施した検討について

(1)第1段階生物試験を実施するに当たっての考え方について検討を行い、5物質(4-ノニルフェノール(分岐型)、4-*tert*-オクチルフェノール、ビスフェノール A、4-ヒドロキシ安息香酸メチル及びダイアジノン)について優先順位が高いと考えられた。

(2)第1段階試験管内試験の結果等から第1段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた3物質(4-ノニルフェノール(分岐型)、4-*tert*-オクチルフェノール、4-ヒドロキシ安息香酸メチル)について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験(修正 TG229)を実施した。ビスフェノール A については、平成 27 年度に実施することとした。

VI. 平成 27 年度の取組について

(1)平成 27 年度の取組

- ① 第5回及び第6回の信頼性評価において試験対象物質となり得るとされた44物質のうち、既に8物質については第1段階試験管内試験を実施した。残りの36物質のうち、信頼性評価の結果として作用メカニズムが推定できた6物質について、第1段階試験管内試験を実施する。
- ② 昨年度実施した第1段階試験管内試験並びに既存知見に基づき、第1段階生物試験の対象物質の優先順位を検討する。
- ③ 優先順位の検討結果を基に、第1段階生物試験を実施する。
- ④ 第1段階生物試験が終了した物質について、第1段階評価を実施する。

(2)今後の検討課題

第1段階試験管内試験では確認できないメカニズムが想定された物質の取り扱いについて継続して検討を行う。

例えば、以下のような物質が該当する。

*第1段階試験管内試験結果において「作用が認められなかった」物質のうち、既

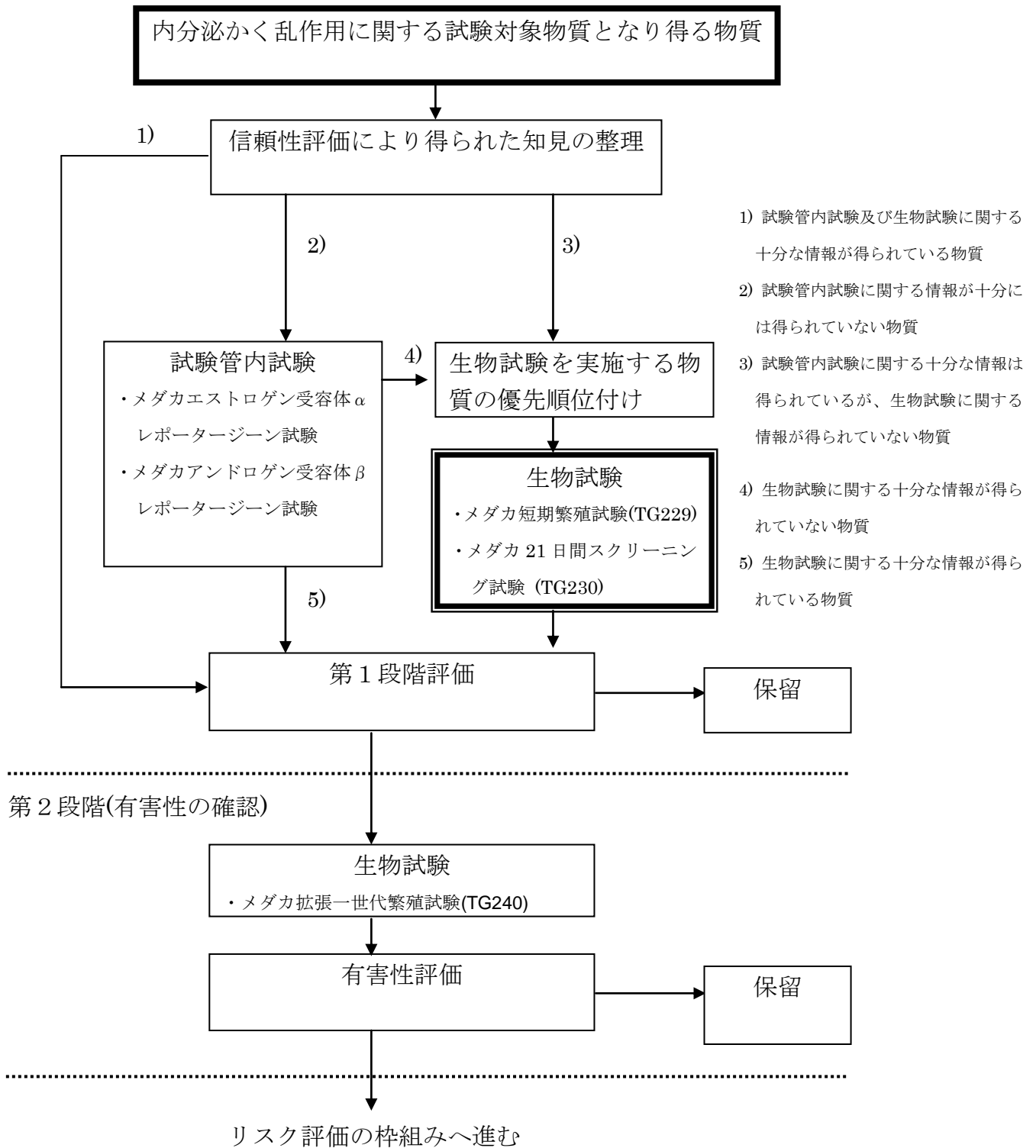
存知見の動物試験又は疫学的調査等において、「作用が認められた」知見が得られている物質

- * 第1段階試験管内試験の対象とする作用メカニズムを有することが推定できず、第1段階試験管内試験が実施できない物質のうち、既存知見の動物試験又は疫学的調査等において、「作用が認められた」知見が得られている物質

図1 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
生殖に及ぼす影響

(エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)



- 1) 試験管内試験及び生物試験に関する十分な情報が得られている物質
- 2) 試験管内試験に関する情報が十分には得られていない物質
- 3) 試験管内試験に関する十分な情報は得られているが、生物試験に関する情報が得られていない物質
- 4) 生物試験に関する十分な情報が得られていない物質
- 5) 生物試験に関する十分な情報が得られている物質

図2 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
 生殖に及ぼす影響
 (抗アンドロゲン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)

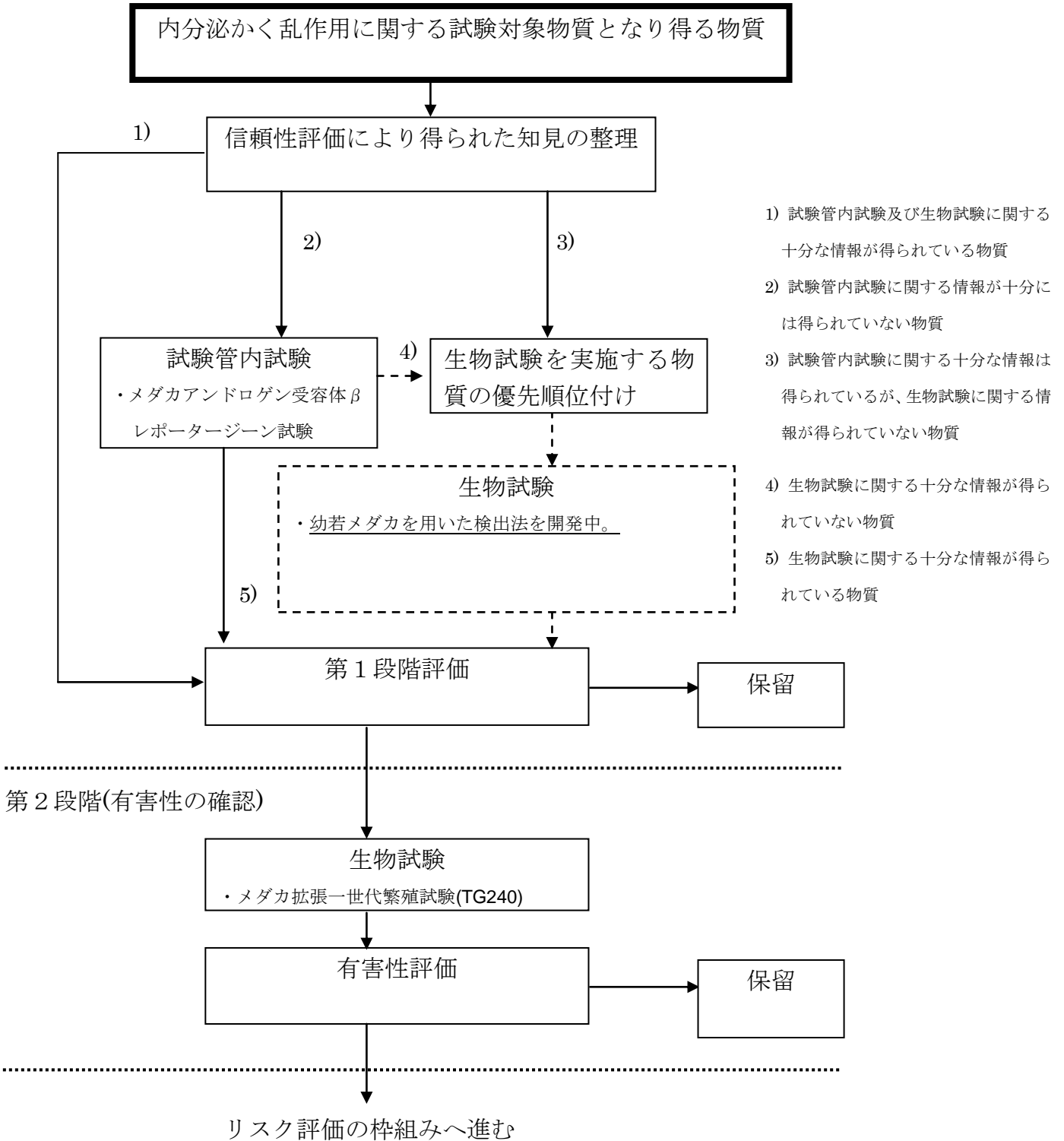


図3 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
甲状腺に及ぼす影響

(甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)

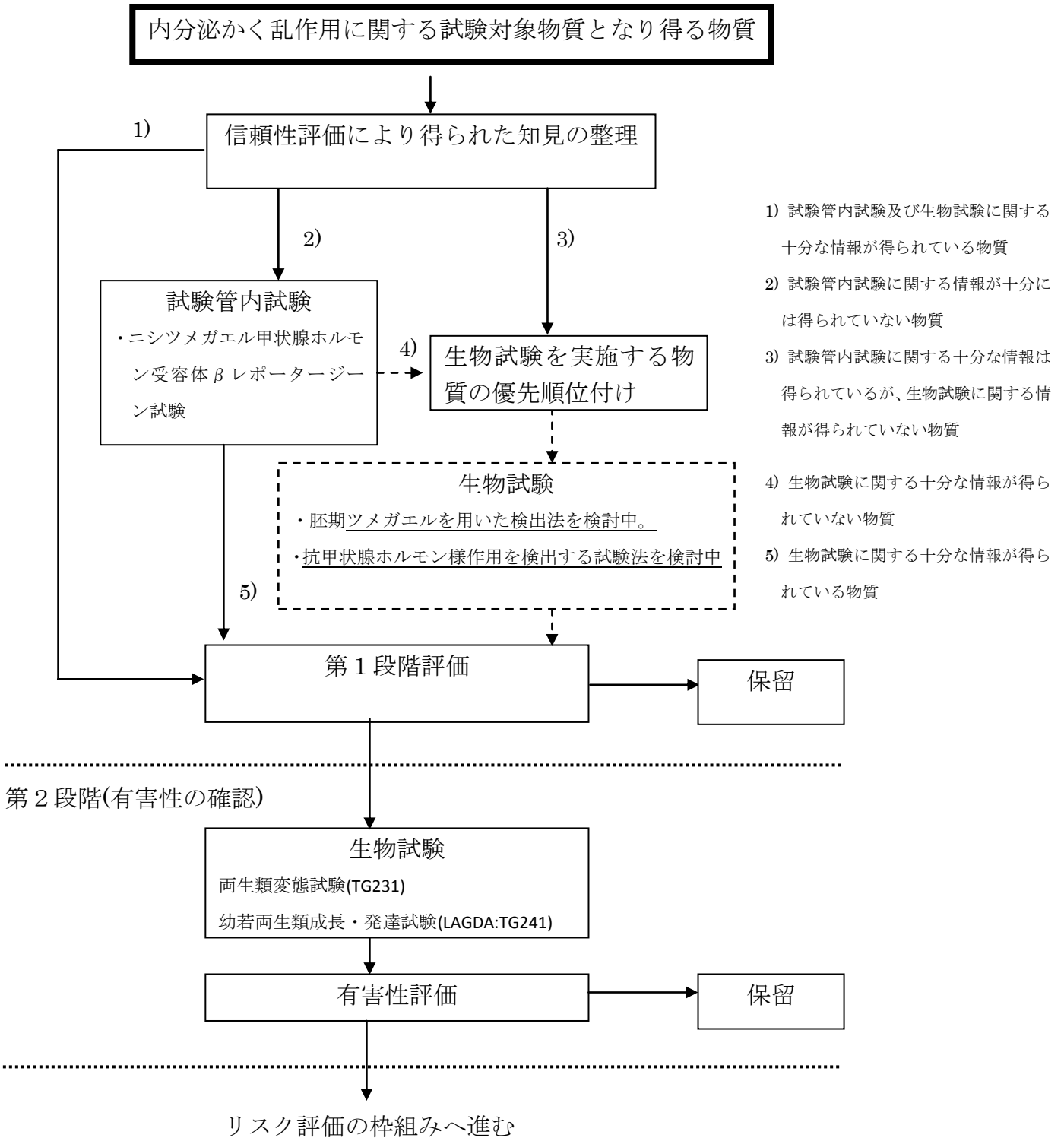
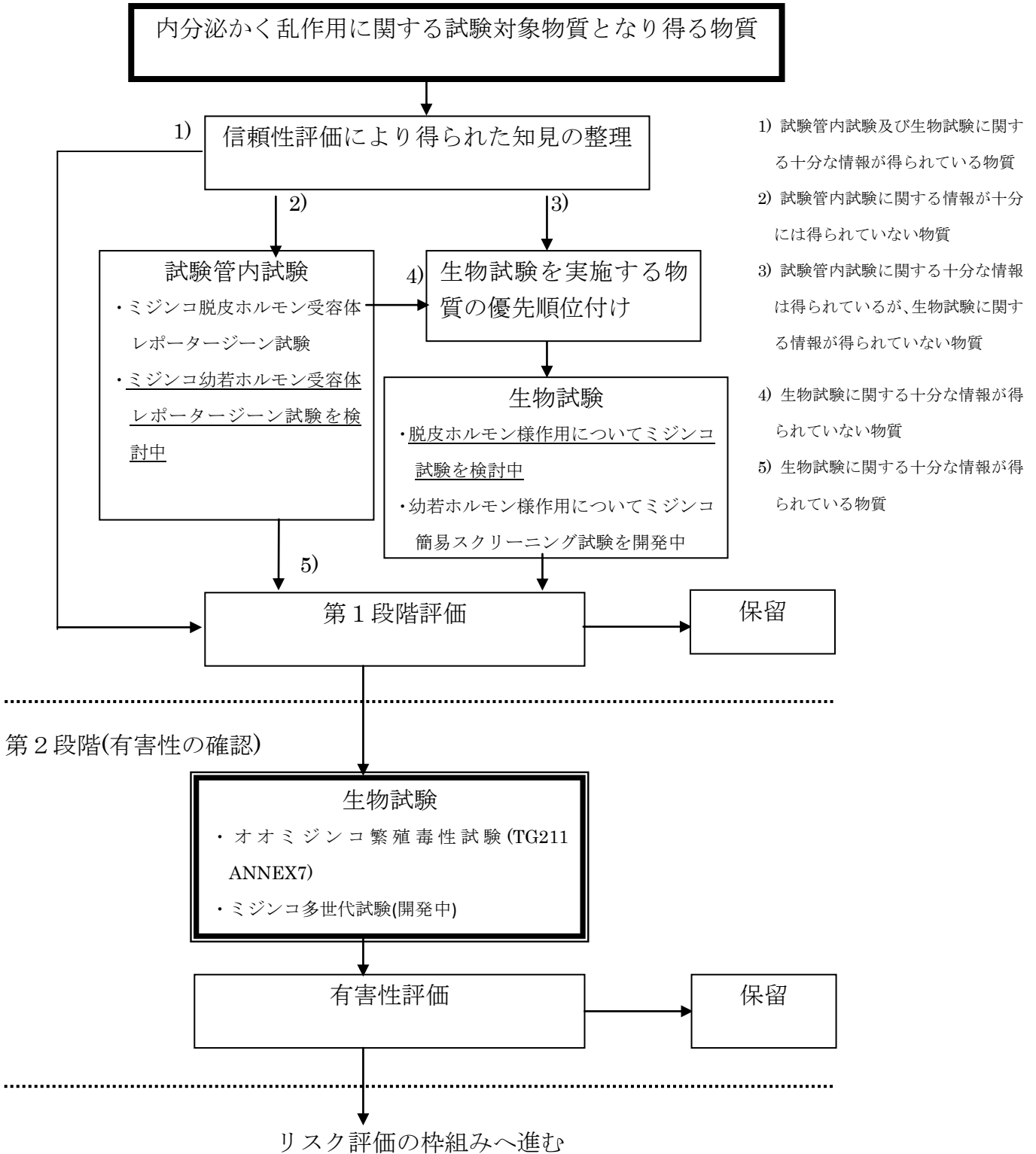


図4 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
成長に及ぼす影響

(幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)



EXTEND2010 における試験法開発の進捗状況

区分	第1段階試験管内試験 (スクリーニング試験)	第1段階生物試験 (スクリーニング試験)	第2段階生物試験 (確定試験)
エストロゲン様作用 抗エストロゲン様作用	◎メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験	◎メダカ短期繁殖試験(OECD TG229) ◎21日間魚類試験(OECD TG230)	◎メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)
アンドロゲン様作用	◎メダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験	◎メダカ短期繁殖試験(OECD TG229) ◎21日間魚類試験(OECD TG230)	◎メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)
抗アンドロゲン様作用	○メダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験(再現 性に関し、再検証中)	○幼若メダカ抗アンドロゲン試験(仮称)	◎メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)
甲状腺ホルモン様作用 抗甲状腺ホルモン様作用	◎ニシツメガエル甲状腺ホル モン受容体 β レポータージ ーン試験	△ゼノパス胚期甲状腺シグナリング試験 (XETA)(XETA では抗甲状腺ホルモン様作用 が検出できないため、別途試験法を検討中)	◎両生類変態試験(OECD TG231) ◎幼若期両生類成長・発達試験(LAGDA, OECD TG241)
幼若ホルモン様作用 抗幼若ホルモン様作用	△ミジンコ幼若ホルモン受容 体レポーター遺伝子試験	○ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニ ング試験	◎オオミジンコ繁殖毒性試験(OECD TG211 ANNEX7) ○ミジンコ多世代試験
脱皮ホルモン様作用 抗脱皮ホルモン様作用	◎ミジンコ脱皮ホルモン受容 体レポーター遺伝子試験	△ミジンコ脱皮ホルモン試験	◎オオミジンコ繁殖毒性試験(OECD TG211) ○ミジンコ多世代試験

注：◎開発済み、○開発中(完成間近)、△開発中

(参考)

物質数の推移

15.08.19 現在

区分		ExTEND2005		EXTEND2010						合計
年度		08(H20)	09(H21)	10(H22)	11(H23)	12(H24)	13(H25)	14(H26)	15(H27)	
信頼 性評 価	選定	12	15	13	23	22	22	7		114
	実施	10	17	13	8	23	8	13	1	93
	試験対象物質となり得る物質	7	11	7	5	13	8	12	1	64
	現時点では試験対象物質としない物質	3	6	6	3	10	0	1		29
	実施中	2	0	0	15	14	28	21		21
第1 段階 試験 管内 試験	選定	-	-	6	11	13	5	10		45
	Vivo 情報のみ得られているおり保留									16
	実施	-	-	6	11	12	6	5		40
	実施中									0
	作用が認められた(+検証中(AAのみ3))									13(9)
作用は認められなかった									17	
第1 段階 生物 試験	選定	-	-	-	10	4	0	4		18
	実施	-	-	-	3	3	0	3		9
	実施中								1	1
	産卵への影響が認められた(メカニズム要確認2)				3	3		2		8
	産卵への影響は認められなかった							1		1
	保留	-	-	-	7	8	8	8		8

物質ごとの進捗状況

物質名	信頼性評価			第1段階試験					第1段階評価	第2段階生物試験	有害性評価
	選定年度	実施年度	結果	試験管内試験			生物試験				
				実施年度	結果 濃度(相対活性比)	優先順位	実施年度	結果			
1.エストロン	H20	H20	⇒	H23	E:EC ₅₀ =5.4×10 ⁻⁹ (0.043)	1	H23	E◎,■			
2.カルハ [△] リル EDSP○	H20	H21	⇒	H23	E:ND	2					
				H23	AE:ND	3					
				H23	AA:IC ₃₀ =2.9×10 ⁻⁶ (0.0091)	検証中					
				H23	AT:ND	3					
3.p [△] クロロベンゼン	H20	H20	⇒	H22	E:ND	2					
				H22	AE:ND	2					
				H22	AA:ND	2					
4.N,N [△] メチルホルムアミド	H20	H20	⇒	H22	E:ND	2					
				H22	AA:ND	2					
5.2,4,6-トリブ [△] ロモフェノール	H20	H20	⇒	H22	AE:ND	3					
				H24	AT:IC ₅₀ =4.6×10 ⁻⁵ (-)	1	○				
6.2,4-トルエンジ [△] アミン	H20	H20	⇒	H22	E:ND	2					

				H22	AA:ND	2					
7.ヒトラジン	H20	H20	⇒	H22	E:ND	2					
				H22	AE:ND	2					
				H22	A:ND	2					
				H22	AA:ND	2					
8.フェチオン	H20	H20	⇒	H22	AE:ND	2					
				H22	A:ND	2					
				H23	AA:ND	2					
9.ペルフルオロオクタン酸	H20	H21	⇒	H23	E:ND	2					
				H23	AE:ND	2					
				H23	A:ND	2					
				H23	AA:IC ₅₀ =1.9×10 ⁻⁸ (4.4)	検証中					
				H23	AT:ND	2					
10.σジクロロベンゼン	H20	H20	×								
11.直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩 (C=10-14)	H20	H20	×								
12.トリフルリン EDSP×	H20	H20	×								
13.シアナジン	H21	H21	⇒	H23	AE:IC ₅₀ =6.1×10 ⁻⁷ (0.00053)	1	H23	AE×, ■			
14.フェイトイン	H21	H21	⇒	H23	AE:IC ₅₀ =2.1×10 ⁻⁶ (0.00016)	1	H23	AE×, ■			

				H23 H23	A:ND AT:IC ₃₀ = 6.3×10^{-5} (-)	3 1	○				
15.カルボフラン EDSP×	H21	H21	⇒	H23 H23	E:ND AA:IC ₃₀ = 3.0×10^{-5} (0.00089)	2 検証中					
16.ジウロン	H21	H21	⇒	H23 H23	AE:ND AA:IC ₃₀ = 5.5×10^{-3} (0.0055)	3 検証中					
17.ジクロルボス	H21	H21	⇒	H23	AA:ND	2					
18.ジクロロプロモメタン	H21	H21	⇒	H23 H23 H23 H23	E:ND AE:ND A:ND AA:IC ₅₀ = 2.9×10^{-8} (2.8)	2 2 2 検証中					
19.ダイアジノン EDSP×	H21	H21	⇒	H23 H23 H23 H23	E:PC ₁₀ = 1.0×10^{-5} (0.0000021) AE:ND A:ND AA:IC ₅₀ = 2.7×10^{-9} (29.8)	1 2 2 検証中	○				
20.フェニトチオン	H21	H21	⇒	H23 H23	A:ND AA:IC ₅₀ = 2.0×10^{-9}	3 検証中					

					(39.8)						
21.フェニルビタール	H21	H21	⇒	H24	E:ND	2					
				H24	AE:ND	2					
				H24	A:ND	2					
				H24	AA:ND	2					
				H24	T:ND	2					
				H24	AT:ND	2					
22.アジピン酸	H21	H21	×								
23.フェニトリン	H21	H21	×								
24.1-ブタノール	H21	H21	×								
25.ベンジルアルコール	H21	H21	×								
26.メタクリル酸メチル	H21	H21	×								
27.EPN	H21	H21	×								
28.りん酸トリフェニル	H22	H22	⇒	H24	E:EC ₅₀ =9.7×10 ⁻⁶ (0.000021)	1	H24	E×, ■			
				H25	AE:ND	3					
				H24	AA:ND	2					
29.アクリルアミド	H22	H22	⇒	H24	A:ND	2					
				H24	AA:ND	2					
30.アタクロール	H22	H22	⇒	H24	E:ND	2					
				H24	AA:ND	2					
				H24	T:ND	2					
				H24	AT:ND	2					

31.2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D、2,4-PA) EDSP×	H22	H22	⇒	H24 H24 H24	E:ND A:ND AT:ND	2 2 2					
31.テトラブロモビスフェノール A	H22	H22	⇒	H24 H24 H24 H24 H24	E:ND AE:ND AA:ND T:ND AT:ND	2 3 2 2 2					
33.ナフタレン	H22	H22	⇒	H24	A:ND	2					
34.モリネート	H22	H22	⇒	H24 H24 H24	AE:ND A:ND AA:ND	2 2 2					
35.アクリル酸	H22	H22	×								
36.ジノカッフ	H22	H22	×								
37.テトラクロロベンゼン	H22	H22	×								
38.トリクロロベンゼン	H22	H22	×								
39.フタル酸ジメチル	H22	H22	×								
40.メルカプト酢酸	H22	H22	×								
41.1-ナフトール	H23	H23	⇒	H24 H24 H24	E:EC ₅₀ =7.8×10 ⁻⁵ (0.0000027) AA:ND AT:ND	1 2 3	H24	E×, HPG ◎ ■			

42.4-tert ^ペ ンチルフェノール	H23	H23	⇒	H24 H24	E:EC ₅₀ =1.0×10 ⁻⁶ (0.00021) AA:IC ₅₀ =4.1×10 ⁻⁶ (0.031)	1 検証中	H24	E◎,■			
43.2,6-tert ^ブ チル-4-メチルフェノール(BHT)	H23	H23	⇒	H24 H24	E:ND AA:ND	3 3					
44.メソミル EDSP×	H23	H23	⇒	H24 H24 H24	E:ND AE:ND AA:ND	3 3 2					
45.アトラジ ^ン EDSP×	H23	H23	⇒	H25 H25 H25 H25 H25 H25 H25	E:ND AE:ND A:ND AA:IC ₅₀ =2.5×10 ⁻⁵ (0.0024) T:ND AT:ND 脱皮:ND	2 2 2 検証中 2 2 2					
46.シマジ ^ン EDSP×	H23	H24	⇒	H25	AE:ND	3					
47.テ ^カ ブ ^ロ モジ ^ン フェニルエーテル(PBDE#209)	H23	H24	⇒	H25 H25 H25	E:ND AE:ND AA:IC ₅₀ =1.8×10 ⁻⁷ (0.33)	2 2 検証中					

				H25	T:ND	2					
				H25	AT:ND	2					
48.トルエン	H23	H24	⇒		Vivoのみ						
49.エビ°クロヒト°リン	H23	H24	⇒		Vivoのみ						
50.キシレン	H23	H24	⇒		Vivoのみ						
51.チウラム	H23	H24	⇒		Vivoのみ						
52.トリクロロエチレン	H23	H24	⇒		Vivoのみ						
53.ベンゼン	H23	H24	⇒		Vivoのみ						
54.アクロレイン	H23	H23	×								
55.ジ°エチレング°リコール	H23	H23	×								
56.2-ブ°ロハ°ノール	H23	H23	×								
57.塩化ビ°ニルモノマー	H23	H24	×								
58.クロロホルム	H23	H24	×								
59.四塩化炭素	H23	H24	×								
60.ジ°クロロメタン	H23	H24	×								
61.テトラクロロエチレン	H23	H24	×								
62.1,1,1-トリクロロエタン	H23	H24	×								
63.ホルムアルデ°ヒト°	H23	H24	×								
64.4-ヒト°キシ安息香酸メチル	H24	H24	⇒	H25	E:EC ₅₀ =7.0×10 ⁻⁵ (0.0000038)	1	H26	E◎,■			
				H25	AE:ND	3					
65.フェノール	H24	H24	⇒	H25	AE:ND	3					
				H25	AA:IC ₅₀ =2.8×10 ⁻⁵	検証中					

					(0.0022)						
66.2,4-ジニトロフェノール	H24	H24	⇒	H25	AT:ND	3					
67.ヒドロキノン	H24	H24	⇒		Vivoのみ						
68.クロロベンゼン	H24	H24	⇒		Vivoのみ						
69.クレゾール(<i>o</i> -クレゾール、 <i>m</i> -クレゾール、 <i>p</i> -クレゾール)	H24	H24	×								
70.チオベンカルブ	H24	H24	×								
71.1,2,3-トリクロロプロパン	H24	H24	×								
72.アセトアルデヒド	H24	H25	⇒		Vivoのみ						
73.フルタミド	H24	H25	⇒	H26	AA:P T:ND AT:ND 脱皮:ND	1 保留 2 2 2		試験法開発で実施済			
74.二硫化炭素	H24	H25	⇒	H26	AA:保留 T:ND AT:ND	 2 2					
75.フェンハレート	H24	H25	⇒	H26	E:PC ₁₀ =2.4×10 ⁻⁶ (0.0000049) AE:ND AA:保留 T:ND AT:ND	1 3 2 2	○				
76.過塩素酸	H24	H25	⇒	H26	T:ND AT:ND	2 2					

77.グリホサート EDSP×	H24	H25	⇒	H26	AA:保留						
78.ニトロベンゼン	H24	H25	⇒	H26	AA:保留						
79.りん酸トリクレジル	H24	H25	⇒	H26	AE:ND	3					
80.エチルベンゼン	H24	H26	⇒		Vivoのみ						
81.3,4-ジクロロアニリン	H24	H26	⇒		Vivoのみ						
82.2,4-ジニトロトルエン	H24	H26	⇒		Vivoのみ						
83.トリクロサン	H24	H26	⇒	H27	E: AE: AA:保留 T: AT:						
84.フタル酸ジイソブチル	H24	H26	⇒	H27	E: AA:保留						
85.ベノミル	H24	H26	⇒	H27	E: AE: AA:保留						
86.カルベンダジム	H25	H26	⇒	H27	A:						
87.ジクロ酢酸	H25	H26	⇒		Vivoのみ						
88.トリクロ酢酸	H25	H26	⇒	H27	E: AA:保留						
89.フィプロニル	H25	H26	⇒	H27	AA:保留						
90.酢酸 2-エトキシエチル	H25	H26	×								

91.塩化メチル	H25	H27									
92.アクリロニトリル	H25	H27									
93.1,2-ジクロロエタン	H25	H27									
94.ジブromクロロメタン	H25	H27									
95.スピノサト	H25	H27									
96.テブコナゾール EDSP○	H25	H27									
97.テブフェノジト	H25	H27									
98.ブタクロール	H25	H27									
99.2-ブトキシエタノール	H25	H27									
100.フルオランテン	H25	H27									
101.プロシミト	H25	H27									
102.2-ブromプロパン	H25	H27									
103.1-ブromプロパン	H25	H27									
104.1,2,5,6,9,10-ヘキサブromシクロデカン類	H25	H27									
105.ペルフルオロデカン酸	H25	H27									
106.メチル- <i>t</i> -ブチルエーテル	H25	H27									
107.メトラクロール EDSP×	H25	H27									
108.4-ニルフェノール(分岐型)	H26	H26	⇒	H20	E:EC ₅₀ =3.6×10 ⁻⁸ (0.0049) A: AA:保留	1	H26	E◎,■			

					T: AT:						
109.4- <i>t</i> -オクチルフェノール	H26	H26	⇒	H20	E:EC ₅₀ =3.5×10 ⁻⁸ (0.005) AA:保留 AT:	1	H26	E◎			
110.スチレン	H26	H27									
111.4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(別名:プロピルパラベン)	H26	H27									
112.エチレンジアミン四酢酸	H26	H27									
113.オクタプロモシフェニルエーテル類	H26	H27									
114.ビスフェノール A	H26	H27	⇒	H20	E:EC ₅₀ =2.2×10 ⁻⁷ (0.0008) AE: A: AA:保留 AT:	1	H27				
合計				114		100					

注)⇒: 試験対象となり得る物質、×: 試験対象としない物質、○: 実施中の物質、E: エストロゲン作用、AE: 抗エストロゲン作用、A: アンドロゲン作用、AA: 抗アンドロゲン作用、T: 甲状腺ホルモン作用、AT: 抗甲状腺ホルモン作用、脱皮: 脱皮ホルモン作用、HPG: 視床下部—下垂体—生殖腺軸への影響、Vivo: 試験管内試験では確認できない作用、ND: 作用は認められなかった、◎: 作用が認められた、■: 有害性が認められた