

子供は母親よりも難燃剤(PBDEs)の曝露が高い

母 - 子 の血液サンプル

子供の年齢1-4 歳

子供の血液中のPBDEs は母親の3倍高い

子供は手を口に入れることから

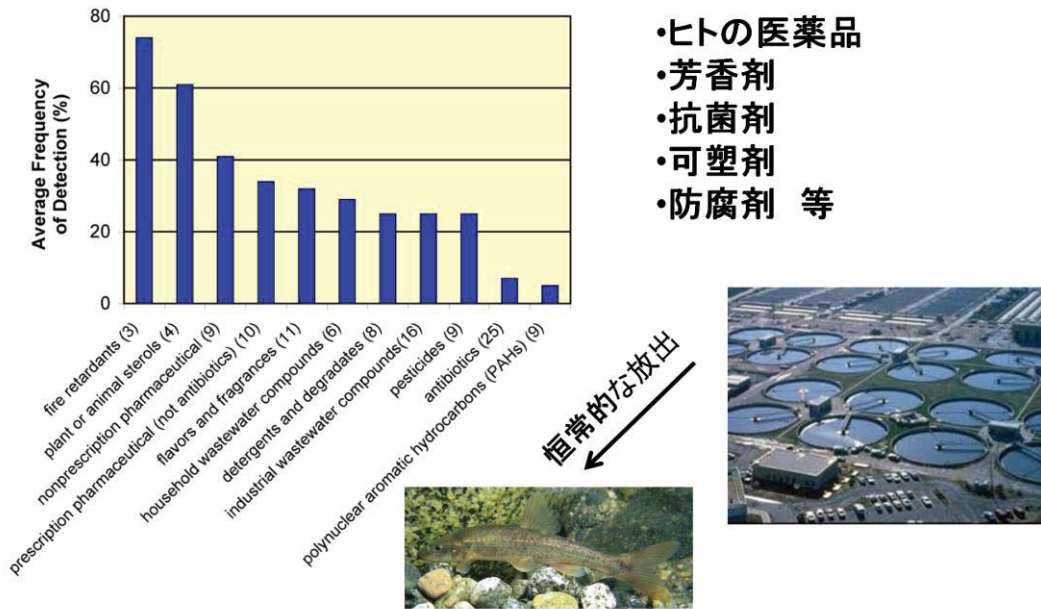
埃



Lunder et al., 2010, ES&T, 44, 5256

難燃剤を子供とお母さんと比べてみると、子供の方が数倍高く検出されているという情報もあります。カーペットの中から出たりしますので、大人より低い位置で呼吸している子供の方に曝露が高いようです。

多種類の多様な物質が下水処理水から環境へ



下水処理水からも、医薬品、芳香剤、抗菌剤、可塑剤、防腐剤など、多くの物質が検出されています。こういった物質も征矢野先生の調査で海域でも検出されるかもしれません。

キーメッセージ - わかっていないこと

- 曝露にも多くの理解できていないことがある:
 - 多くの製品では使われてる物質が分かっていない
 - 数物質のみを測定 – 複合物質は？
 - 多くの情報は成体から: 胎児、小児、子供での曝露は不可逆的な影響もあり得る
- ほとんどがPOPs, 分解しにくい内分泌かく乱物質はほとんど知られていない
- 多くの国々、特に途上国では野生生物やヒトの曝露情報がない

2012年のWHO/UNEPの報告書の、まだわかっていないことのまとめです。

私たちは、色々な製品を使っていますが、その中に含まれる物質の種類や割合が公になっているものが非常に少ないと思います。特にアジアの途上国では、化学物質の、検出情報やばく露情報が非常に少ないのが現状です。世界的な取り組みが必要です。

。

内分泌かく乱物質の試験法は十分でない



現在の試験の必要条件

OECD Conceptual Framework

エンドポイントとアッセイ法はまだ批准されておらず、詳細なガイダンスを組み込んだ詳細な論評書もまだできていない

他の受容体/パスウェイ

私自身は、OECDの試験法の確立のお手伝いをしておりませんが、WHO/UNEPの報告書では、内分泌かく乱物質の試験法は十分でない、とまとめられています。まさにその通りです。OECDの試験法のほとんどは、まだ、化学物質の作用メカニズムをアッセイする手法であって、悪影響を検出できるような試験は極めて限られています。確定試験としては鑪迫先生がお話しになった「メダカの多世代試験」が最終試験として、近いうちにOECDで認められると思います。

研究の必要性

- **曝露**
 - ・ 多数の物質を一度に測定
 - ・ 分析技術のテクノロジーがまだ確立していない
- **作用メカニズムと試験系**
 - ・ アッセイ法の確立
- **ヒト及び野生生物の健康に対するインパクト**
 - ・ 曝露と疫学の組み合わせ
 - ・ 新たなコホートの設定とサンプル戦略

内分泌かく乱物質に関する知識の強化



証拠の重要性 **weight of evidence (WoE)** の基準の確立

複合曝露によるヒトおよび野生生物に対する影響の理解が極めて重要



また、このスライドに書かれているような研究や疫学調査がさらに必要であるとまとめられています。

3. 内分泌かく乱物質に対する EUの取り組み

- 1999年12月: **内分泌かく乱物質に対するコミュニティー戦略作成**
研究、国際協力、市民へのコミュニケーション、政策的な対応の必要性
短期的、中期的、長期的な取り組み
•定期的にプロGRESSレポートを作成

2011年8月のレポートの要約

- 内分泌系機能の理解および外因性物質に対する感受性の理解が進む
 - 多くの物質による内分泌系の変化と、**悪影響**との関連の判断が困難
 - 現在は、内分泌かく乱物質の判定基準と評価基準の合意に向けて動いている
 - 内分泌かく乱物質の累積影響についての統合的な評価はEUの法令にない
 - 累積影響の評価は特定の物質群については行われているが、内分泌かく乱物質の環境影響およびヒト健康影響への累積性影響の評価についてのメカニズムは不明
- REACH 規制 (1907/2006) Article 57 – 物質:

ここからは、内分泌かく乱物質のついてのEUの取り組みです。

内分泌かく乱物質についてのEUの取り組みについては、後でお手元のプリントアウトを読んでいただければよいと思いますが、少しだけ触れておきます。

2011年8月のレポートでは、内分泌系の変化が悪影響と関連している判断するのは困難であるとしています。

EUの各法令での内分泌かく乱物質の扱い

Water Framework Directive (2000/60)

Directive on Environmental Quality Standards (2008/105):

- 水環境およびヒト健康にリスクを及ぼす物質(優先物質)のコントロール
— 内分泌かく乱物質も含む
- 難分解性、生物蓄積性、毒性のある物質(PBTs)あるいは同等の懸念物質は優先的有害物質とする
- REACH規制Article 57では、同等の懸念物質として内分泌かく乱の特性を持つ、例えば、ノニルフェノールが含まれる

Plant Protection Products Regulation (1107/2009):

- ヒトに悪影響を及ぼす内分泌かく乱特性を持つ物質についても曝露レベルが無視できる程度ならば考慮しない
- 2013年12月までに科学的な評価基準を提出

Draft Biocidal Products Regulation (COM (2009) 267):

- 曝露レベルが無視できる程度であれば内分泌かく乱物質とはしない

EUの各種の規制やその内容を簡単にまとめました。

REACH規制Article 57では、懸念物質としてノニルフェノールが含まれています。

Plant Protection Products Regulationでは人に対して悪影響を示すような内分泌かく乱物質があつたとしても、曝露レベルが極めて低ければ、規制は考えない。

また、Draft Biocidal Products Regulation でも、曝露レベルが無視できる程度であれば内分泌かく乱物質とはしない、としています。

EUの取り組み

STATE OF THE ART ASSESSMENT OF ENDOCRINE DISRUPTERS

Final Report



Prof. A. Kortenkamp
Brunel University

Project Contract Number
070307/2009/550687/SER/D3

Authors: Andreas Kortenkamp, Olwenn Martin, Michael Faust, Richard Evans,
Rebecca McKinlay, Frances Orton and Erika Rosivatz

23.12.2011

今、ヨーロッパの国々では、内分泌かく乱物質をどういふふうに定義するかということがまとまっておりません。「規制に使うための内分泌かく乱の定義」を確定しようと、各国が共同で議論しています。

EUでは、2011年に、写真のコールテンキャンプ教授を中心に、内分泌かく乱物質関連の論文をまとめて、報告書を作成しました。

内分泌かく乱物質の評価基準（イギリスとドイツ）

- **ヒト健康**に関する規制側の定義: UK Health and Safety Executive (HSE) and German Federal Institute for Risk Assessment (BfR)

- 2002年のWHO/IPCSの定義を元に議論

"An endocrine disrupter is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations."

- 内分泌系の変化による悪影響 – 病理組織あるいは機能異常

- インタクトの生物に対する悪影響 – *in vitro*のデータは適切な*in vivo*試験による支持が必要

1. 物質は CLP RegulationsのCMR Category 1A or 1B に分類されているか? (If YES to 1, 内分泌かく乱の評価の必要はない.)

CLP: Classification, Labelling, Packaging (分類、表示、包装)

CMR: Carcinogenicity, Mutagenicity, Reproductive Toxicity (発がん性、変異原性、生殖毒性)

2. 全ての可能なデータの評価 – 採択可能な試験でインタクトの生物に対して悪影響を及ぼすデータがあるか?

3. 内分泌かく乱の作用機構を示す証拠があるか?

4. 影響はヒトに関連があるか?

5. 悪影響は曝露の可能性のあるレベルで懸念があるか?

If YES to 2-5, 規制では内分泌かく乱物質として扱う。

内分泌かく乱物質の定義の議論についてイギリスとドイツの話し合いです。

これ以降、何枚か説明を省きますので、後でプリントアウトを読んでください。

WHOの内分泌かく乱物質の定義、

イギリス・ドイツ・デンマークの、定義の話し合いの簡単なまとめなどがあります。

IPCSの内分泌かく乱物質の定義、等をまとめておきました。

内分泌かく乱物質の評価基準（デンマーク）

- WHOの定義を元に

*“An endocrine disrupter is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and **consequently** causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.”*

- 内分泌かく乱の可能性のある物質と示されている物質も含める

- **Potential ED:**

*“A **suspected endocrine disrupter** is an exogenous substance or mixture that **may** alter function(s) of the endocrine system and **consequently may** cause adverse effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.”*

- **Indicated ED:**

*“An **indicated endocrine disrupter** is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expected to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.”*

3群に分類

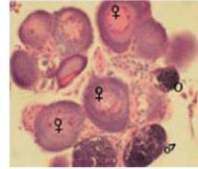
- Group 1 – Endocrine Disrupter: known ED effects in humans or animal species, in environment or lab studies.
- Group 2a - Suspected ED: some evidence for ED effects, in environment or lab, but not enough for Group 1.
- Group 2b – Indicated ED: some *in vitro/in silico* evidence of potential effect in intact organisms; could also be *in vivo*, but may/may not be ED mediated.

内分泌かく乱物質の評価基準 (イギリス・ドイツ・デンマーク)

- 悪影響を証明することが必要と合意された。
- デンマークは‘potency’ を入れていないので、内分泌かく乱を示す物質について影響濃度での区別はしない。
- デンマークは濃度よりも曝露のタイミングを考慮する。
- しかしながら、内分泌かく乱物質の判断にpotencyを入れないと、多くの物質についての規制に不均衡が起こる可能性がある。

4. イギリスの取り組み

EUの規制のもとでのイギリスの内分泌かく乱物質の定義



REACH規制57f

内分泌かく乱物質の定義が無いので、規制のために内分泌かく乱物質の定義と、基準を提案する。
特に、環境毒性学的な観点での基準がない。

ここからは、イギリスの内分泌かく乱物質に対する取り組み、特に内分泌かく乱物質の定義についての議論のまとめです。

内分泌かく乱物質の定義

WHO/IPCS (2002)の定義.

内分泌かく乱物質は外因性の物質あるいは複合物質であり、インタク
な生物の内分泌機能を変えることにより健康に悪影響を及ぼす、あ
るいはその子孫、集団に悪影響を及ぼす物質 (WHO/IPCS
2002).

悪影響: WHO/IPCS の定義 (2004)では「生殖」を追加

個体の形態、生理、成長、**生殖**、発達の変化あるは寿命の変化により、
他のストレスに対する補償の低下や他の環境からの影響に対して
の感受性の増加が起こる (WHO/IPCS 2004).

環境毒性の観点から

自然集団(個体群)に対する重大な影響は

個体群の増加: 生殖(妊孕性)

個体群の安定性: 生存(病気の率、形態)

WHO/IPCSの、内分泌かく乱物質の定義の考え方です。

規制に用いられる試験

国際的なガイドライン	評価のエンドポイント
短期魚類繁殖試験 (OECD 229)	産卵数と作用機序 (視床下部—下垂体—生殖腺軸, HPG)
魚類 21 日間試験 (OECD 230)	作用機序 (HPG)
魚類性発達試験 (OECD 234)	作用機序 (HPG) と 生存/成長
両生類変態試験 (OECD 231)	作用機序 (HPT)
魚類フルライフサイクル試験 (US EPA)	繁殖率と作用機序 (HPG)
鳥類 1 世代試験 (OECD 206)	繁殖率

OECDの内分泌かく乱物質の試験法のリストと、それによって何が明らかにできるかについてまとめてあります。

問題点

- 鳥類試験、無脊椎動物試験には内分泌系のエンドポイントがない
- 視床下部—下垂体—生殖腺軸、あるいは視床下部—下垂体—甲状腺軸のみが評価されているにすぎない
- 魚類試験では視床下部—下垂体—生殖腺軸と生殖しか評価されていない
- 両生類変態試験では悪影響が評価されていない
- スクリーニングアッセイでは作用機序しわからない
- 脊椎動物の間での感受性の差については調べられていない

内分泌学の専門家から

- 脊椎動物間での感受性問題: 脊椎動物間での比較はできない
- 証拠に基づいたアプローチ: 了承
- 無脊椎動物のデータの使用: 無脊椎動物データはヒト健康に利用できない

内分泌かく乱物質の試験法の問題点として指摘されている点をまとめておきました。

定義について

- 内分泌系の作用機序および正常な個体に対する**悪影響の証拠は統計学的な有意性をもとに評価すべき**
- 環境毒性学的な内分泌かく乱性については**個体群の増加あるいは安定性に対する悪影響の結果に焦点をあてるべき**
- **内在性のホルモン産生、輸送および結合に直接影響を及ぼす物質のみを内分泌かく乱物質とすべき**
- **全身性の毒性学ではなく、直接的な作用機序があり、悪影響を及ぼす物質のみを内分泌かく乱物質とすべき**
- **weight-of-evidenceアプローチを用いて*in vitro*および*in vivo*試験をもとに、内分泌かく乱性を決定できるさらなる試験を開発すべき**

内分泌かく乱物質の定義を考えると、何を以て悪影響とするかというエンドポイントを明らかにしておくこと。また、悪影響は統計学的な有意性をもとに評価するべきであるとの提案もあります。たった1回の毒性試験をやって、統計処理がないのに悪影響とは言えません。

内分泌かく乱物質には、内在性のホルモンの産生とか輸送とか結合に直接影響を及ぼす物質のみを入れることになっています。

また、悪影響を及ぼす物質のみを内分泌かく乱物質とすべきとしています。作用メカニズムはよくわからないけれども、何か影響が起こすという物質は、内分泌かく乱物質とは言えません。

こういったふうに、定義に関しても徐々にまとまってきています。悪影響をどうとらえるかというのが重要な問題です。

環境パネルの結論

主な問題は

- エピジェネティックな世代を超えた影響
- 毒性と内分泌かく乱を分けることはできない
- 作用機序だけでなく、悪影響のメカニズムの証明が必要

しかしながら、

- エピジェネティック変化から生理的な影響を示す証拠はほとんどない
- OECD 試験では個体への影響の作用メカニズムを示すデータは得られない

イギリスの環境パネルは、このスライドのような結論を出しています。
エピジェネティック変化と、悪影響を直接証明した論文はありません。

定義の改定

魚類と哺乳類について:

内分泌かく乱物質とは、外因性の物質あるいはその複合であり、内分泌系機能を変え、その結果として正常な個体、その子孫あるいは個体群に対して**悪影響**を及ぼす物質

- **悪影響**: 個体群の増加および安定性に悪影響を及ぼす: 同じ作用機序を示す物質が、同じ分類学上のグループに対して影響を及ぼしている証拠を用いる
- 内分泌学的な悪影響は、環境毒性学に関連した毒性影響に繋がる

その他

- 魚類試験について: 濃度設定: 濃度依存性の有無が確認できる設定にする必要性
- 哺乳動物試験: 種特異性の影響: ラットでの甲状腺ホルモンのクリアランスなど個別に扱う必要性

内分泌かく乱物質の定義についても、悪影響をどうとらえるか考えています。

問題点

- 2つのホルモン軸しか評価されていない
- 国際的な試験戦略が合意されていない
- 多くのOECD 試験には最終的なエンドポイントが無い
(悪影響のメカニズムではなく作用機序だけ)
- 個体群の安定性については急性毒性影響で判断されているにすぎない
- 環境と同じような、複合影響については考慮されていない

内分泌かく乱物質の現在の試験法についての問題点も指摘しています。もっともなことですし、複合影響の重要性も指摘しています。

EUの現在の取り組み状況

- EFSA (European Food Safety Authority) から内分泌かく乱物質の定義が2013年3月に出る
- 2014年に出される農薬規制法に内分泌かく乱物質規制に関する枠組みが必要
- **オクチルフェノール**は、2011年に内分泌かく乱作用の懸念が極めて高い物質として了承されている
 - Annex XIVに候補物質
- 2012年秋に、**4-ノニルフェノール**の内分泌かく乱物質としての提案を諮問

- 正常な個体に対して作用機序の証拠があり、集団に対して悪影響を及ぼす証拠がある物質、および環境毒性学的関連がある物質を内分泌かく乱物質として考える。

EUとしては、現在、オクチルフェノールとノニルフェノールを内分泌かく乱物質として考えています。

イギリスとデンマークの共同提案 ヒト健康に関連する内分泌かく乱物質の 規制側の定義

- WHO/IPCS の定義を議論のスタートポイントにする
広すぎる定義であり、規制当局として考慮すべき内分泌かく乱物質と優先度の低い内分泌かく乱物質が分けられていない
- 規制当局でつかう定義を精緻化する必要あり
規制側で重要なクライテリアを追加する

ここからは、イギリスとデンマークの、ヒト健康に関連する内分泌かく乱物質の規制側の定義についての議論をまとめておきました。

規制側として重要なクライテリア

(1) 入手できる全てのデータを評価： acceptable studiesの結果

- ヒトと同じ曝露経路
- 科学的な実験のデザイン、実験、報告、適切な統計

(2) 作用機序：

- *In vitro* と *in vivo* スクリーニングアッセイ (level 2 and 3: OECD conceptual framework for testing and assessment of EDs)
- ガイドラインに沿っていない試験で**作用機序示す研究**
- **他のメカニズム研究**
- これらの研究が無ければ、試験を要請

(3) **動物実験で悪影響を示す結果があればヒト健康に関連ありとする：**

- IPCS human relevance framework for robust and transparent conclusion (Boobis *et al.*, 2008);
- If no information, assume human relevance;
- If effects not relevant to humans, they could still be relevant to non-target species in the environment.

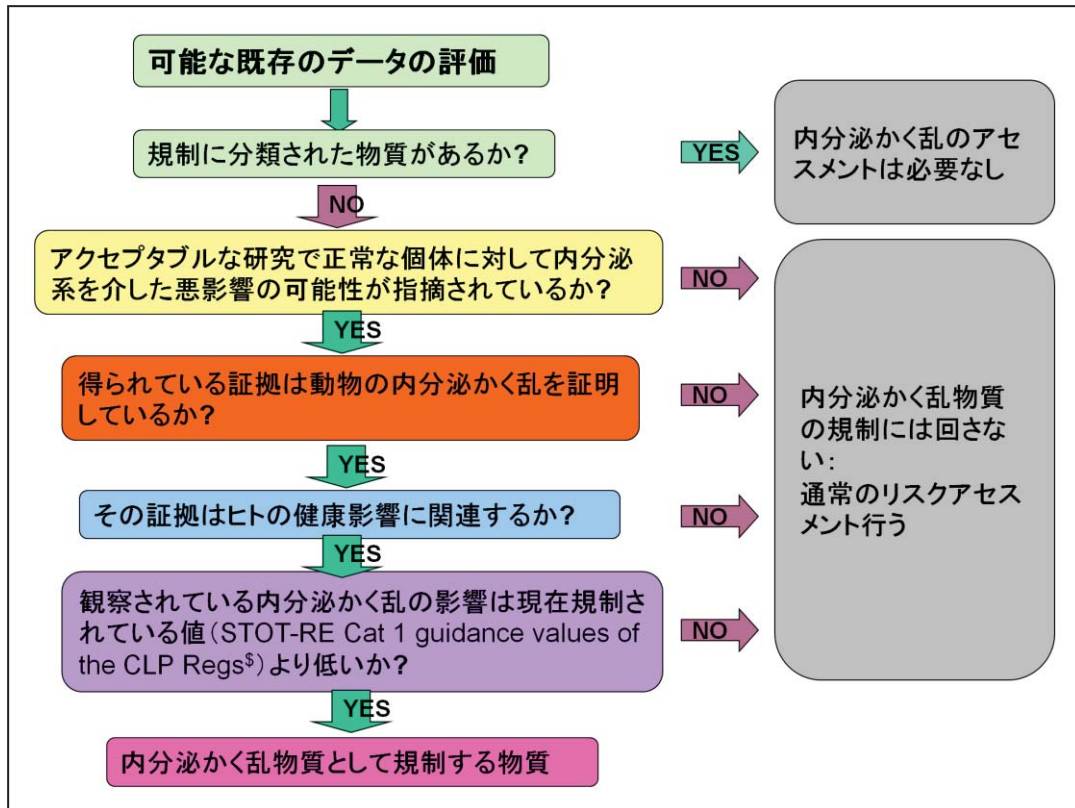
規制当局として重要なクライテリアをまとめています。

(4) Potency considerations – adverse effects raising a concern for ED to have been produced at relevant dose levels:

Serious adverse effects \leq **Specific target organ toxicity — repeated exposure (STOT-RE) Category 1** guidance values of the CLP Regulation

	Sub-acute	Subchronic	Chronic
Oral	30 mg/kg bw/day	10 mg/kg bw/day	5 mg/kg bw/day
Dermal	60 mg/kg bw/day	20 mg/kg bw/day	10 mg/kg bw/day
Inhalation (vapour)	0.6 mg/l/6h/day	0.2 mg/l/6h/day	0.1 mg/l/6h/day
Inhalation (dust/mist/fume)	0.06 mg/l/6h/day	0.02 mg/l/6h/day	0.01 mg/l/6h/day

化学物質のばく露経路ごとの、亜急性毒性、亜慢性毒性、慢性毒性を引き起こすおおよそのばく露量としてまとめられています。



イギリスとデンマークの規制当局が、物質を内分泌かく乱物質の規制対象にするか、否かを判定するためのスキームです。

現在の状況

デンマーク: 証拠の程度により判断

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): 悪性、作用機序、原因、妥当性、特異性、強度

フランス: 作用の強さ、より厳密な規制値

Kortenkamp et al.: 厳密な規制値は設けないが、それぞれの決定部分で作用の強さと証拠に基づいたアプローチを採用

EUアドホック専門家グループ: 定義に関する提案を議論中
現在、意見の一致は得られていないが、レポートの締め切りは2013年の年明け

European Commission : 2013年に最終プロポーザル
内分泌かく乱物質の規制にはEU(ハザード)と日米(リスク)の間で差がある

デンマーク、フランス、EUの、内分泌かく乱物質の規制に関する考え方をまとめておきました。