

化学物質の内分泌かく乱作用に対する 環境省の対応 —EXTEND2016—

平成30年2月22日

環境省環境保健部 立石 悠基

皆さん、こんにちは。環境省環境保健部の立石といたします。今日は、先生方の講演の間ではございますが、簡単に環境省から「化学物質の内分泌かく乱作用に対する環境省の対応」ということで、どんなことを環境省が現在取組んでいるのかという話をさせていただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

環境省(庁)の対応の経緯

- 内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について
—環境ホルモン戦略計画SPEED'98— [平成10年5月]
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について—ExTEND2005— [平成17年3月]
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応
—EXTEND2010— [平成22年7月]
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応
—EXTEND2016— [平成28年6月]

2

まず、こちらは昔から示されている図ですが、環境庁、そして環境省の化学物質の内分泌かく乱作用に関する取組みになります。もともと平成10年に「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」というプログラムを作りまして、内分泌かく乱作用に関する取組みをしてきました。その後、平成17年に「ExTEND2005」というプログラムに変えまして、その後概ね5年ごとに「EXTEND2010」、「EXTEND2016」という取組みをしております。最新のもののは平成28年6月に出した「EXTEND2016」というプログラムでありまして、これに基づいて現在取組みを行っております。

内分泌かく乱(化学)物質

(endocrine disruptorsまたはendocrine disrupting chemicals)

- WHO報告書(2002)における定義
 - 内分泌系の機能に変化をもたらし、
 - その結果として
 - 未処置生物、子孫、(準)個体群に有害な健康影響をもたらす
 - 外因性の物質または混合物

出典

- WHO/IPCS (2002): Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors

3

これは日本における内分泌かく乱物質の定義です。endocrine disruptorsとかendocrine disrupting chemicalsとありますが、日本では、先ほども紹介がありましたが、WHOの定義、内分泌系の機能に変化をもたらして、その結果として、有害な健康影響をもたらす外因性の物質という定義を使っております。なので、有害性と内分泌系の関係がしっかり示されていないといけないということで、なかなかこの定義を満たすかどうかというのは難しい問題なのかなと思っています。

海外の動向 [1/2]

- 欧州

- 植物保護剤(plant protection products)、殺生物剤(biocides)等の規制において、「内分泌かく乱物質」が既に規制対象物質に位置付け
- 内分泌かく乱作用を有する植物保護製品や殺生物製品を特定する方法に係る**ガイダンス**は、欧州化学品庁(ECHA)と欧州食品安全機関(EFSA)が草案を作成し、2017年12月よりパブリックコメントを受け付け開始
- 「化学品の登録、評価、認可及び制限に関する欧州議会及び理事会規則」(REACH規制)では、高懸念物質(SVHC)の選定の要件の一つとして、内分泌かく乱作用を有する物質を挙げている。内分泌かく乱作用を根拠としてSVHCに選定された物質は、現在ノニルフェノール等11物質。

4

次の2枚では簡単に海外の動向をお示ししますが、こちらの2枚については、お二人の先生方からもうお話しいただいたので、簡単に説明します。

欧州では、先ほど言った「内分泌かく乱物質」が規制の対象に位置付けられておりまして、ガイダンスができていて、パブリックコメントがされています。そして、高懸念物質としてノニルフェノール等の11物質が選定されているという状況になっています。

海外の動向 [2/2]

- 米国
 - 内分泌かく乱作用の検出のための試験法を確立し、その結果を基にリスク評価を行うという前提の下で、**内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム(EDSP)**を実施
 - 米国環境保護庁(USEPA)が作成した物質のリストに収載された物質について、事業者には内分泌かく乱作用に関連する試験成績の提出を要求
- WHO/IPCS
 - 新たな文献レビューの報告書を公表
State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012
- 国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ(SAICM)
 - 2012年に、「新たな政策課題」に「内分泌かく乱物質」を加えることに合意
- OECD
 - 内分泌かく乱作用に関する試験及び評価の検討を継続

5

一方、米国では、こちら先ほどお話がありましたが、EDSPといわれるスクリーニングプログラムに基づいて実施されているという状況です。その他にもWHOとか、SAICM、OECDそれぞれで内分泌かく乱作用に対する試験法とか評価が進んでいるところです。

EXTEND2016の策定

- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応
—EXTEND2016— [平成28年6月]
(EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption)
- EXTEND2010(H22～H28)の枠組みを整理統合し所要の改善を加え、5年間程度を見据えた新たなプログラムを構築
- 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、必要に応じ管理していくことを目標
- 生態影響に関する検討を優先し、リスク管理に向けた議論を深めていく
- 国際協力を進めるとともに、国際的な検討の動向に常に留意し、それらの成果を最大限活用

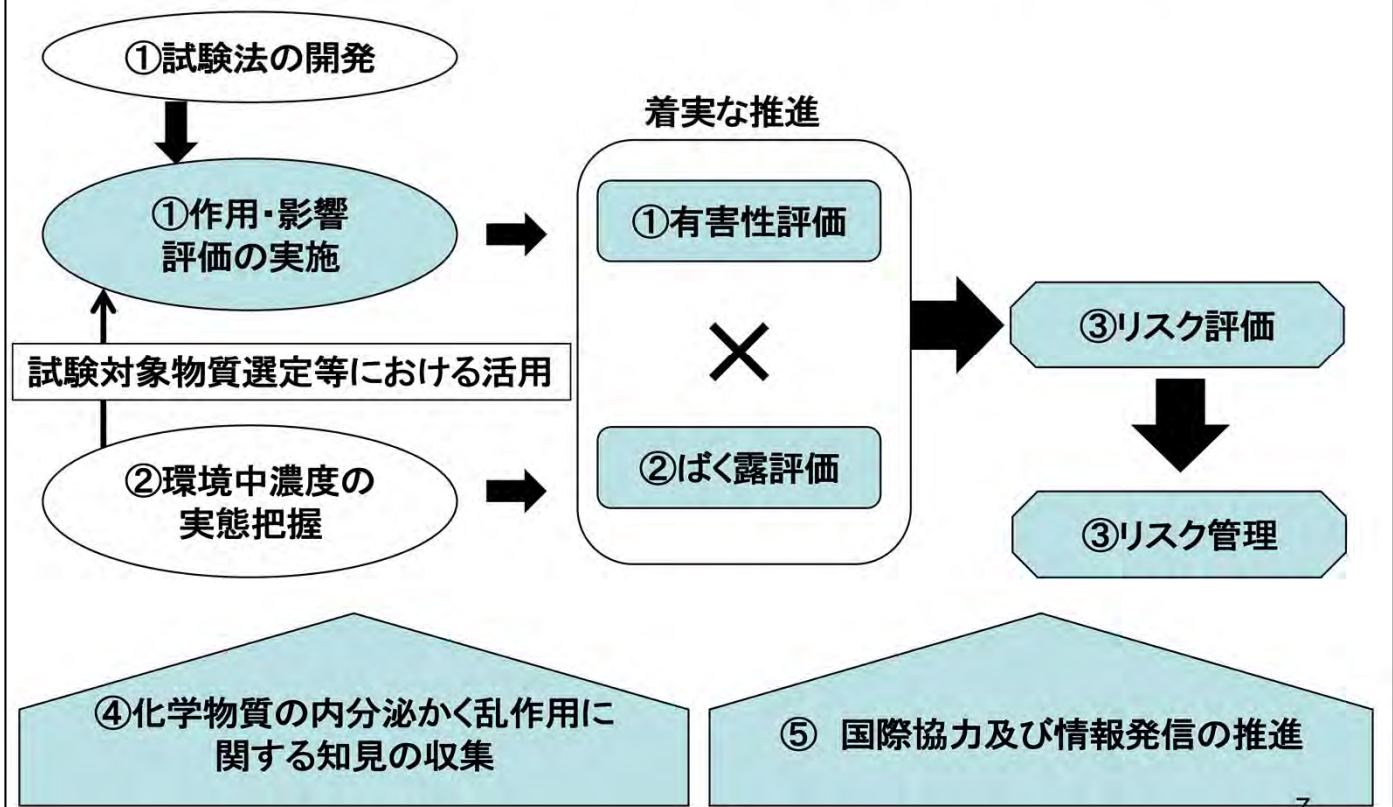
6

こちらは、我々の「EXTEND2016」ですが、平成28年6月に策定されました。このEXTEND2016はどのような意味かといいますと、Extended Tasks on Endocrine Disruptionの頭文字をとって2005年から続けておりまして、直前のEXTEND2010のプログラムを整理統合し、必要な部分について改善を加えて、今後5年間、2021年ぐらいを見据えた新しいプログラムとなっております。

目標としては、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、それに応じて管理していくということを目指しております。

その中では、リスク管理に向けた議論を深めていくということも重要ですし、国際的な協力、欧米を含めて進めていますし、国際的な検討状況に常に留意しながら成果を最大限に活用していくということをもって我々のプログラムを実行しております。

EXTEND2016における取組みの概念図



これがEXTEND2016における取組みの概念図になります。まずは試験法の開発、これは後ほどお話ししますが、OECDテストガイドラインというのも日本でも開発して採用されたものが幾つかあります。そして、その中から、試験法があるものについては、作用・影響評価を実施しまして、さらに環境省では別途実施している環境中濃度の実態を把握しまして、この2つから有害性の評価、ばく露評価、この2つを掛け合わせて、最終的にはリスク評価、さらにリスク管理をしていくというようなプログラムになっています。その他に作用に関する知見の収集とか、国際協力及び情報発信の推進というのがありまして、今日のこのセミナーは、国際協力、さらに情報発信の部分を担うセミナーであると考えております。

評価の考え方

- 評価の対象生物
 - 水生生物: 魚類、両生類及び無脊椎動物
- 評価対象とする影響
 - 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
- 検討対象物質の選定
 - 環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出する目的
→国内の環境調査で検出された物質等を母集団とする
 - 有害性に着目して既存知見を整理し、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を抽出
- 試験の実施と有害性評価
 - 2段階の試験・評価の枠組みを構築
 - 第1段階として、まず試験管内試験(*in vitro*試験)を実施し、その結果等を踏まえて生物試験(*in vivo*試験)を優先的に実施すべき物質を抽出

8

次に評価の考え方です。基本的に環境省で実施している評価の対象生物というのは水生生物になりますので、魚類、両生類、無脊椎動物になります。主なものを言いますと、メダカとかカエルとかミジンコというような生物になるかと思います。

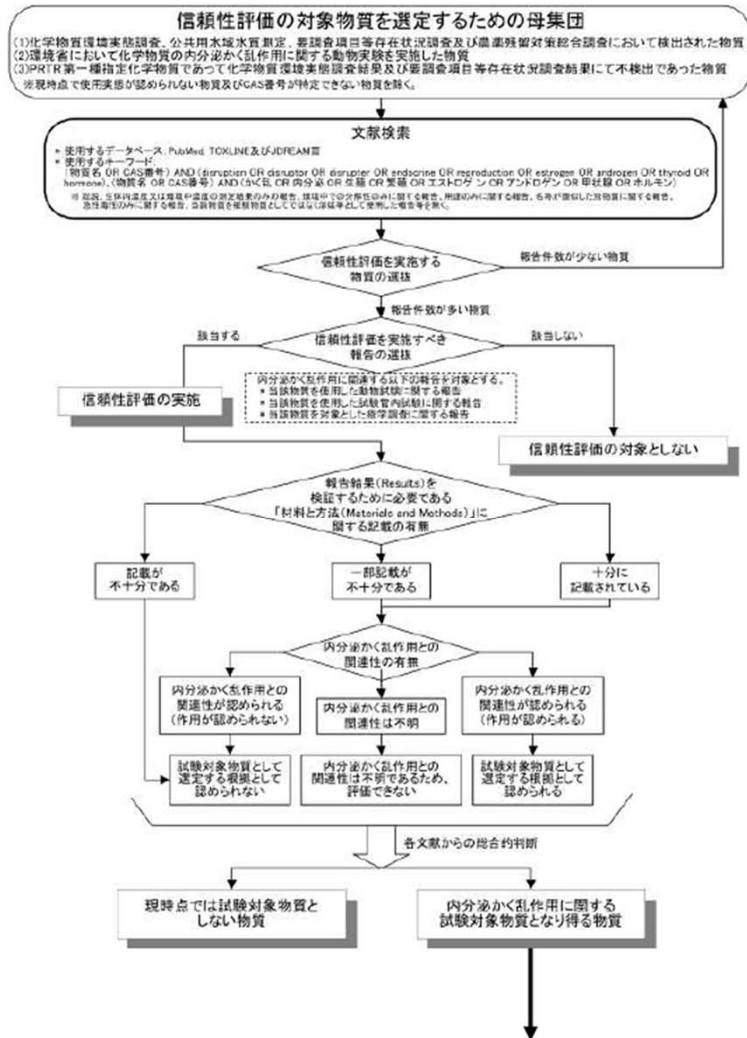
次に、ホルモンというのは、50種類ぐらい人間の中にありますが、対象とする影響については、基本的には生殖に及ぼす影響としてエストロゲン様、抗エストロゲン様、アンドロゲン様、抗アンドロゲン様作用、発達(変態等)に及ぼす影響として甲状腺ホルモン様、抗甲状腺ホルモン様作用、成長に及ぼす影響として幼若ホルモン様作用とか脱皮ホルモン様作用というのを触れています。この辺は基本的に試験法が既に一部というのがありますが、できている作用になります。

検討対象物質の選定の方法になりますが、これはEXTEND2010のときからこの体制になっております。環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出する必要がありますので、まずは最初、国内の調査で検出される物質を母集団としました。その後、必ずしも検出されていない物質も今は含まれておりますが、最初はこういう母集団を抽出しました。それらの有害性に着目して既存知見を整理して、関連性が認められる物質かどうかを論文とかを含めて調査するというのが最初になります。その中で、有害性がありそうだという物質について試験を実施して評価していくという枠組みになっております。

EUと米国と比べると、米国に近いようなプログラムとなっております。

さらに試験についても2段階の試験・評価の枠組みをしておりまして、第1段階としては、試験管内試験という試験の中では一番簡単な試験を実施して、その結果を踏まえて生物試験をしますし、生物試験においても短期の試験と長期の試験を順々にやっていって、それぞれ優先順位を決めて実施していくというプログラムになっております。

検討対象物質 の選定

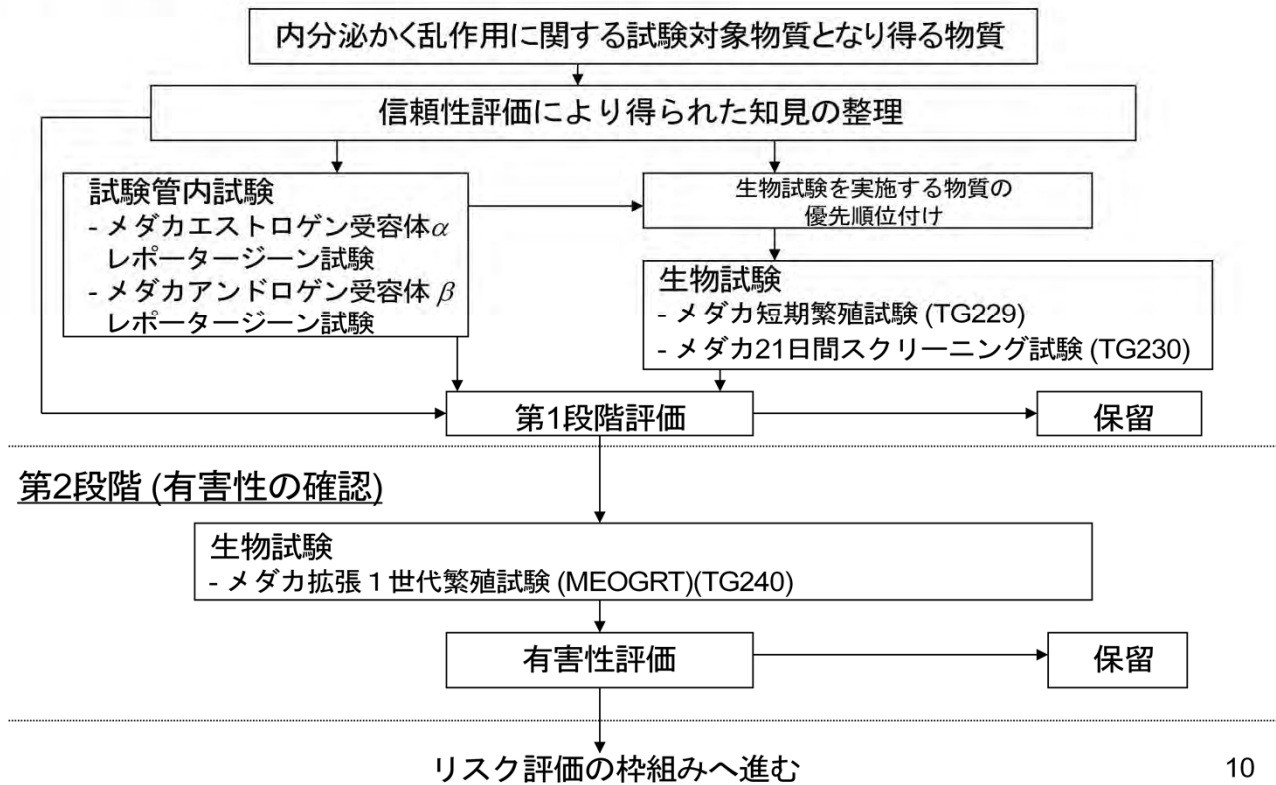


こちらはかなり見にくい図ですが、最初のどうやって対象物質を選定していくかという話になります。細かくて申し訳ないのですが、まずは環境中で検出された物質であるとか、検出はされないけれども、PRTRから排出量が多いといわれているような物質をまずは母集団としております。それらの物質について、それぞれ各種日本語、英語を含めて文献検索を行いまして、それを評価します。その中で、いろいろな試験がされているので、その論文等の記載が十分であって、その評価が正しいだろうといわれたものについては、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」として次のステップへ進むこととしていますし、もしそこでそういう影響がみられなかった場合には、その時点では「現時点では試験対象物質としない物質」として整理しておりまして、もし新たな何かがあった場合には、ここからさらにもう一度評価をして、こちらに行くのか、まだ対象とならない物質なのかを決めることができるようなプログラムとなっております。

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、抗エストロゲン作用、アンドロゲン様作用、等)

第1段階 (内分泌に対する作用の有無を確認)



次にどういふふうな形で進めていくかというフロー図になります。ここでは生殖に及ぼす影響としての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の3つについてのフロー図を示しておりますが、他の甲状腺ホルモンとか幼若ホルモンについても似たようなフローとなります。

先ほどの文献調査で「対象となり得る物質」となった場合には、まず知見の整理をして、その中でも試験管内試験とか短期の生物試験がされているのであれば、それを評価しますが、やられていないことが多いので、基本的にはまず試験管内試験を実施します。生殖に及ぼす試験については、基本的には日本ではメダカの受容体を使って試験を実施して、その試験で陽性の結果が得られた場合には、次に優先順位を付けまして、まずメダカの短期の試験を実施する。それを評価しまして、その評価によって、その時点ではそれ以上の試験は要らないということであれば保留となりますし、リスクがまだ十分残っているというのであれば、長期の試験、有害性の確認の試験に行く。それがメダカ拡張1世代繁殖試験、MEOGRTと呼んでいます、それが日本と米国でテストガイドラインにしたものになります、こちらを実施して、さらに有害性評価をして、その結果をもとに保留にするのか、さらにリスク評価の枠組みへ進むのかということになります。

試験・評価の進展

- 開発済みの試験法

- 魚類短期繁殖試験(OECD TG229)のメダカへの適用をOECDに提案し、改定版が2012年(平成24年)10月に公開。
- 日米協力事業として、メダカ及び両生類を対象とする長期試験法を開発。これらは以下の試験法としてOECDで採択され、2015年(平成27年)7月に公開。
 - メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT): OECD TG240
 - 幼若期両生類成長・発達試験(LAGDA): OECD TG241

- 検討中の試験法

- エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用及びアンドロゲン様作用以外の作用に係る第1段階生物試験: 2016年(平成28年)4月に2課題をOECDプロジェクト化
- 無脊椎動物(ミジンコ)の長期試験(第2段階生物試験)

11

開発済みの試験法として、先ほどのMEOGRTと、両生類におけるLAGDAというのが日本と米国から提案してOECDで採択されております。また、それ以外に作用についても今OECDでプロジェクト化しておりますし、先ほど先生からもお話がありましたミジンコについても長期試験を少し検討しているような状況になります。

試験・評価の進展

○検討対象物質の選定

- これまでに検討対象物質として計175物質を選定
- 148物質について既存知見の信頼性評価を実施し、106物質を「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」、42物質を「現時点では試験対象物質としない物質」と結論付け

○試験管内試験の実施状況

- これまでに「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」のうち、66物質を対象として、延べ169項目の試験を実施、うち試験結果が陽性であったものは、23物質25項目

○第1段階生物試験の実施状況

- 試験管内試験が陽性であった15物質について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (OECD TG229)を実施。うち8物質について、エストロゲン様作用を確認。1物質については抗エストロゲン様作用、13物質についてはメダカの産卵数の減少を確認

○第2段階試験の状況

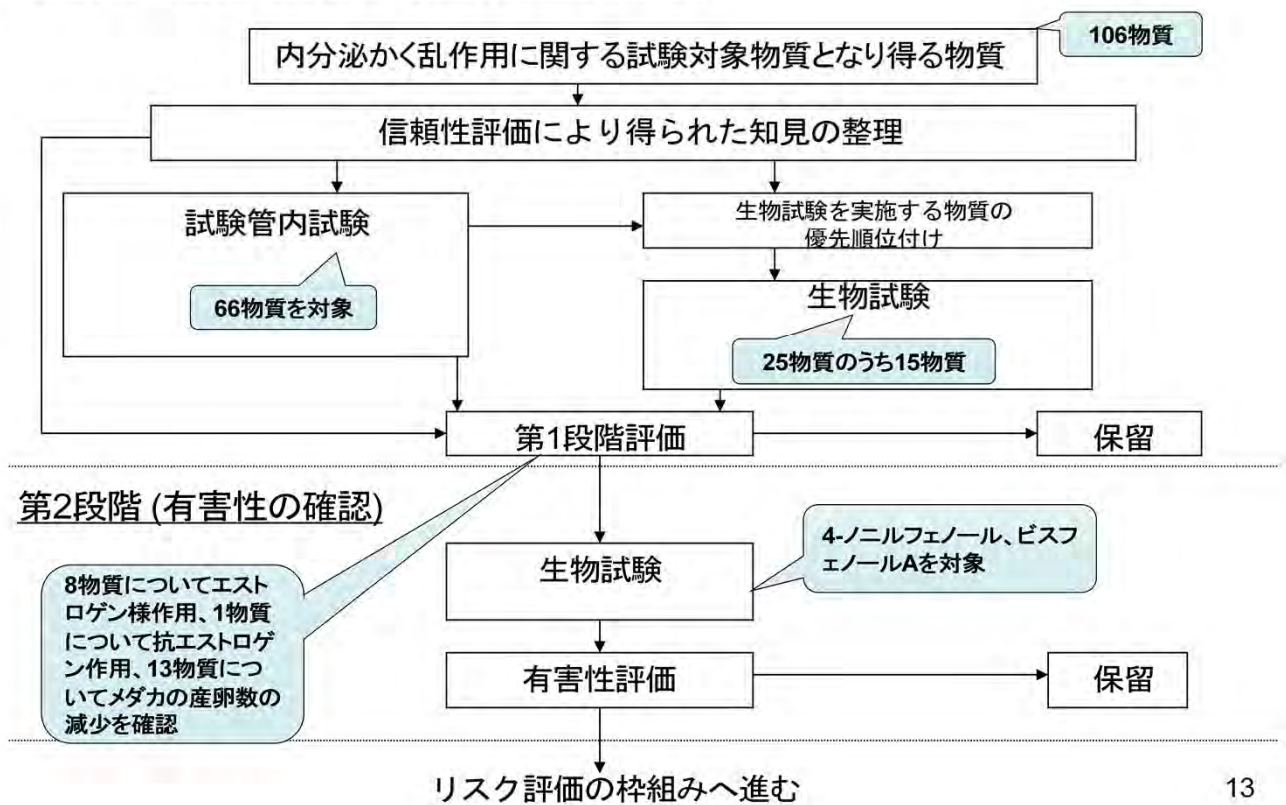
- 27年度は4-ノニルフェノール（分岐型）、28年度はビスフェノールAを対象として、メダカ拡張1世代繁殖試験 (OECD TG240 :MEOGRT)を実施
- 4-ノニルフェノール（分岐型）の試験結果より、メダカ拡張1世代繁殖試験の適用性に関する知見が得られ、当該物質がメダカに対してエストロゲン様作用を示すこと及びメダカの繁殖に対する有害性を示すことを確認（繁殖に及ぼす最低影響濃度は、 $1.27 \mu\text{g/L}$ ）

12

これも字ばかりで申し訳ないのですが、まず175の物質を選定しまして、そのうち106物質が「試験対象物質となり得る」ということで順次進めております。これは見にくいので次のスライドにいけます。

内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み

第1段階 (内分泌に対する作用の有無を確認)



こちらでいくと、106物質が「対象物質となり得る」となりましたので、次に進んでおりまして、そのうちの66物質について試験管内試験を実施して、そのうち25物質を生物試験、短期試験を実施して、15物質は何らかの影響が出たということです。そのうち、現在、長期試験はなかなか大変なので、まだ2物質しか終わっていないのですが、4-ノニルフェノールとビスフェノールAについて長期の生物試験を実施しました。

4-ノニルフェノール(分岐型)の試験結果(抜粋)

F1 世代(ばく露期間: 16 週間)の1.27 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露群において、総産卵数、受精卵数、雄の全長(10 週齢)、雌雄の体重(10 週齢)の統計学的に有意な低値が認められた。

1. F1世代

(胚、仔魚期)

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生存率 (%)		全長(mm)(10週齢)		体重(mg)(10週齢)	
	(4週目)	(10週目)	雄	雌	雄	雌
対照区	99 \pm 2	95	25.7 \pm 1.3	26.8 \pm 1.7	193 \pm 35	241 \pm 45
1.27	100 = 0	96	24.5 \pm 1.3 *	26.2 \pm 1.8	162 \pm 29 *	213 \pm 42 *
2.95	99 \pm 3	97	24.8 \pm 1.5 *	25.6 \pm 1.7 *	156 \pm 32 *	198 \pm 45 *
9.81	100 = 0	85	24.9 \pm 2.0 *	24.3 \pm 4.2 *	159 \pm 35 *	172 \pm 73 *
27.8	100 = 0	96	24.5 \pm 1.4 *	25.0 \pm 1.7 *	169 \pm 39 *	190 \pm 49 *
89.4	89 \pm 10 *	76 *	22.6 \pm 2.6 *	23.0 \pm 2.1 *	137 \pm 49 *	139 \pm 42 *

2. F1世代

(成熟個体)

表 2-F 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	総産卵数	受精卵数	受精率	生殖腺体指数 (%)	
	(eggs/day/pair)	(eggs/day/pair)	(%)	雄	雌
対照区	28.4 \pm 4.9	27.5 \pm 4.9	95.4 \pm 5.4	0.9 \pm 0.2	7.7 \pm 1.1
1.27	24.9 \pm 3.7 *	24.0 \pm 3.8 *	94.1 \pm 5.9	0.9 \pm 0.3	8.6 \pm 2.2
2.95	25.3 \pm 4.7 *	22.6 \pm 6.7 *	89.5 \pm 20.6	1.0 \pm 0.2	9.4 \pm 1.6
9.81	18.0 \pm 6.0 *	17.2 \pm 6.0 *	83.5 \pm 18.1	1.0 \pm 0.4 *	7.6 \pm 2.0
27.8	18.4 \pm 5.9 *	15.7 \pm 6.6 *	73.6 \pm 23.1 *	1.0 \pm 0.3 *	8.6 \pm 1.1 *
89.4	5.2 \pm 2.9 *	0.0 \pm 0.0 *	0.0 \pm 0.1 *	16 \pm 18 *	15 \pm 9 * 14

こちらは、一番最初にあった4-ノニルフェノール分岐型の試験結果ですが、F0世代、F1、F2と3世代やっていくのですが、F1世代において10週のときの全長とか体重で影響がみられたり、一番大事なのは、総産卵数、受精卵数というのが一番低い濃度でもコントロールと比べて影響が出たということで、その作用が認められたということになります。

信頼性評価及び試験の実施状況

物質名	CAS	現在の評価段階	結果の概要	評価/試験結果の詳細				
				信頼性評価	第1段階			第2段階
					試験管内試験	生物試験	評価	
アクリルアミド Acrylamide	79-06-1	試験管内試験終了 (第1段階生物試験は実施しない)	Q (H22)	H22	H24	-	-	-
アクリル酸 Acrylic acid	79-10-7	信頼性評価終了 (現時点では試験対象物質としない)	Q (H22)	H22	-	-	-	-
アクリロニトリル Acrylonitrile	107-13-1	信頼性評価終了 (第1段階試験管内試験を実施予定)	Q (H27)	H27	△			
アクロレイン Acrolein	107-02-8	信頼性評価終了 (現時点では試験対象物質としない)	Q (H23)	H23	-	-	-	-
アジピン酸 Adipic acid	124-04-9	信頼性評価終了 (現時点では試験対象物質としない)	Q (H21)	H21	-	-	-	-
アセトアルデヒド Acetaldehyde	75-07-0	信頼性評価終了 (第1段階生物試験を実施予定)	Q (H25)	H25	-	△		
アトラジン Atrazine	1912-24-9	試験管内試験終了 (第1段階生物試験は実施しない)	Q (H23)	H23	H25 H27	-	-	-

<http://www.env.go.jp/chemi/end/substances.html>

実はまだ175物質あるうちの一部でしかないのでありますが、これらの進捗状況については、現在ホームページで公開しておりますので、このページを見ていただくと、どの物質がどの状況までいったかというのがわかるようになっております。

日英・日米協力事業

- 日英共同研究
 - 平成11年3月のG8環境大臣会合を契機に開始。
 - 5年を単位として共同研究を進め、環境中の挙動やばく露、試験法、発現機構、生物実態等に関する研究として着実な成果。
 - 2015年(平成27年)4月より、第4期共同研究を実施中。
- 日米二国間協力
 - 平成16年1月の日米合同企画調整委員会において、日米二国間協力を進めることで合意。
 - 魚類及び両生類の試験法を共同で開発し、成果はOECDテストガイドラインとして採択。
 - 双方の評価事業における評価の詳細、新たな評価手法の開発等に関する情報交換を継続中。

16

最後に幾つか国際的な協力というのを示します。日英共同研究、日米二国間協力の2つを実施しておりまして、それぞれ大臣同士の会議の中から始まりまして、5年ぐらいを単位として実施しておりまして、日英に関しては昨年、横浜で19回目の会議を実施しましたし、日米の方はOECDのテストガイドラインとかを作ってきた経緯がありますので、その手法についての開発の情報交換を実施しているところでございます。

今後の対応

- 影響評価
 - これまでの基本的な考え方を踏襲しつつ、評価を着実に推進。
- 検討対象物質の選定
 - より効率的に物質の評価を行っていくため、内分泌かく乱作用が疑われる物質を優先的に選定するための手法を検討。
- リスク評価
 - 環境省では、次の2つのレベルに対応するリスク評価を実施。
 - リスク管理の検討に向けた詳細な評価を行う候補物質の抽出を目的とする評価
 - 環境行政としてリスク管理の必要性を判断するための詳細なリスク評価
 - このようなリスク評価の体系に内分泌かく乱作用に関する評価を追加することを視野に入れて、リスク評価を推進。
- リスク管理
 - リスク評価の進捗を受け、諸外国の検討の動向を注視しつつ、早急にリスク管理のあり方を検討。

17

最後に今後の対応ですが、これまでの基本的な考え方、今まで説明してきた流れを踏襲して着実に実施していくということになるかと思えます。

対象物質の選定方法についても今までのままでいいのかということもありますので、その手法の検討も並行して進めております。

そしてリスク評価、リスク管理というところが一番これから大事になってくるのかなと考えております。

御静聴ありがとうございました

環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討は、毎年度の環境省請負事業を通じて実施しています。その運営及び実施に対し指導・関与・協力いただいている多くの方々に感謝致します。

「化学物質の内分泌かく乱作用」に関する環境省サイト
<http://www.env.go.jp/chemi/end/index.html>

18

御清聴ありがとうございました。