

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28年12月7日  
環境省環境保健部 山崎 邦彦

環境省の山崎でございます。本日は大勢の方にお集まりいただき、ありがとうございます。

講演と講演の間のつなぎといたしまして、私の方から環境省の化学物質の内分泌かく乱作用に関する対応の状況について簡単に御紹介させていただきます。

## 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

私どもの方では、環境庁時代、1990年代の終わりに、ここに書いてあります「SPEED'98」という環境ホルモン戦略計画という大げさな名前の事業を始めて以来、こういう形で代々続けてきておりまして、先人がこういうふうに入れたタイトルを付けてくれたものですから、その後、「ExTEND」と名前が変わってからも同じように年の入った名前を付けてきています。「ExTEND」という名前になった時点ですらっとやり方を変えていますが、それ以降は基本的な考え方がある程度踏襲しつつ徐々に改善して今日に至ったという経緯で来ておりまして、一番新しい、現状は今年の6月に公表いたしました、タイトルは同じで「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 —EXTEND2016—」と申しております。

## 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

これもイントロとして、既にバーグマン先生の御講演の中でも紹介されておりましたが、内分泌かく乱化学物質、英語ですとendocrine disruptorsまたはendocrine disrupting chemicalsとありますが、私どもが採用している定義は、WHOの2002年の報告書にありますもので、日本語でいいますと、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、こういったものに対して有害な健康影響をもたらす外因性の物質または混合物であると。私どもの方でもこれをもとにしているのですが、これもよく考えるといろいろと難しい面があって、内分泌系の機能に変化をもたらすという側面、その結果として、英語ですとand consequently causesとありますが、として、こういう有害な健康影響をもたらす。この両面が定義に入っていて、よく考えると、実際に判断に難しい側面を含んでいる定義になっております。

## 海外の動向 [1/2]

- 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記載された物質について、事業者に内分泌かく乱作用に関連する試験成績の提出を要求
- 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
  - この「内分泌かく乱物質」を指定するための**クライテリア**について、議論が進行中(**本年6月にクライテリア案公表**)

4

海外の動向ですが、簡単に申しますと、米国では、これはマティセン先生の御講演の中でも御紹介いただいておりますが、内分泌かく乱作用の検出のための試験法を確立して、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)を実施して、米国の環境保護庁が作成した物質のリストに載っている物質について、事業者に対して関係する試験成績の提出を要求して、それをUSEPAで評価していくという形で既に動いております。

一方、ヨーロッパについては、植物保護剤、いわゆる農薬の類ですとか、biocides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られておりますが、これはハザードで評価するという前提になっておりますけれども、その「内分泌かく乱物質」を指定するためのクライテリアについて議論が進行している。今年6月にクライテリアの案が公表されたようですが、まだ議論が進行中だというふうに理解しております。

## 海外の動向 [2/2]

- 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 (EDTA) の検討を継続

5

WHO/IPCSでは、文献レビューの報告書、これはまさに本日御講演いただきましたバーグマン先生が中心になってまとめていただいた報告書は出ておりますし、また、同じ年には国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ (SAICM) ですが、こちらの方で「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しているという動きがあります。

OECDについては、内分泌かく乱作用に関する試験及び評価 (EDTA) という活動がございますが、こちらで検討を継続しておりまして、その下で関係の試験法の開発を続けております。今日御講演いただきましたマティセン先生、これから御講演いただきます井口先生のお二人が、OECDの中で生態毒性に関する試験法を議論するVMG-ecoという会議がありますが、共同議長を務められているところでございます。

## EXTEND2010の概要

- 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]  
(EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption)
- ExTEND2005(H17～H22)の枠組みを基本的には採用しつつ、所要の改善を加え、5年間程度を見据えたプログラムとして構築
- 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  
→評価手法の確立と評価の実施を加速化することがねらい
- 生態影響に関する検討を優先
- 国際的な連携を一層強化

6

こういった中で、環境省では2010年(平成22年)の7月に「EXTEND2010」という形で、5年程度のプログラムとして、それまでの「ExTEND2005」の枠組みを採用してプログラムをスタートさせました。

ここに赤字でありますように、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ということで、評価手法の確立と評価の実施を加速化することがねらいだということにして、環境省の事業ですので、他省庁との役割分担も残念ながらありますので、我々の方では生態影響に関する検討を優先するという形で進めてきており、また国際的な連携を一層強化するという前提でやっておりました。この時点ではリスクベースの評価か、ハザードベースの評価かということはありません。あまり考えずに、環境リスクを適切に評価していく。あまり考えてなかったわけではないのですが、そういう議論が特にヨーロッパの方であるということあまり深く認識せずに、とりあえず基本はハザードよりリスクベースかなということで設定されたという経緯があります。

## 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

7

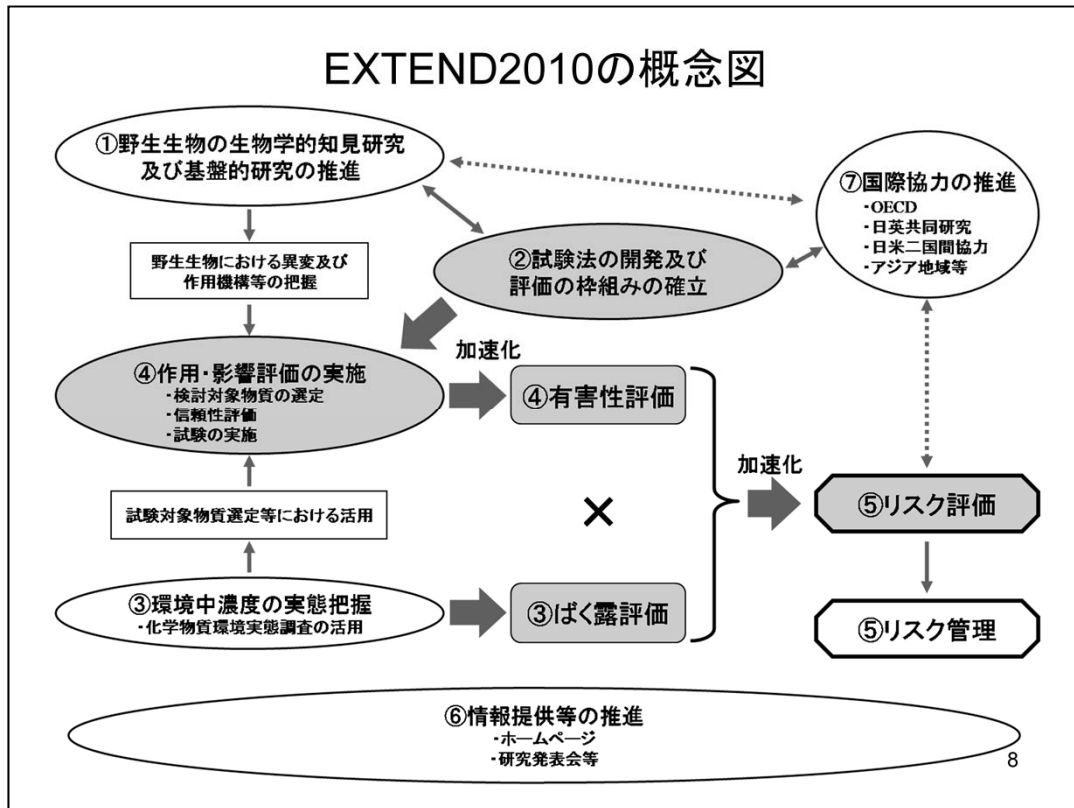
7枚目のスライド。EXTEND2016ですが、お手元のペーパーで比べていただくと、同じページにありますので、実は前のページと代えてもあまり変わってなくて、2016と年が変わって、2010のときの枠組みを整理統合し改善を加え、と書いてありますが、基本的に試験・評価の考え方は踏襲して、それを更に前進させるという意味で、真ん中に赤字でありますように、環境リスクを適切に評価し、必要に応じ管理していくことを目標と置いております。

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ということ。

それから、国際協力が重要ですので、それらの成果を最大限活用していく。なかなか我々の持てる資源のみですべてはできないということがありますので、こういうことを書いています。

ここには書いてありませんが、日本では、内分泌かく乱作用について、特に規制という形ではプログラムとしてはまだ入っておりませんで、調査のためのプログラムとして今動かしている段階です。この調査としてのプログラムの中で試験・評価を進めて、どこに問題があるかというものを明らかにしていくことが重要だと考えて動かしているところでございます。

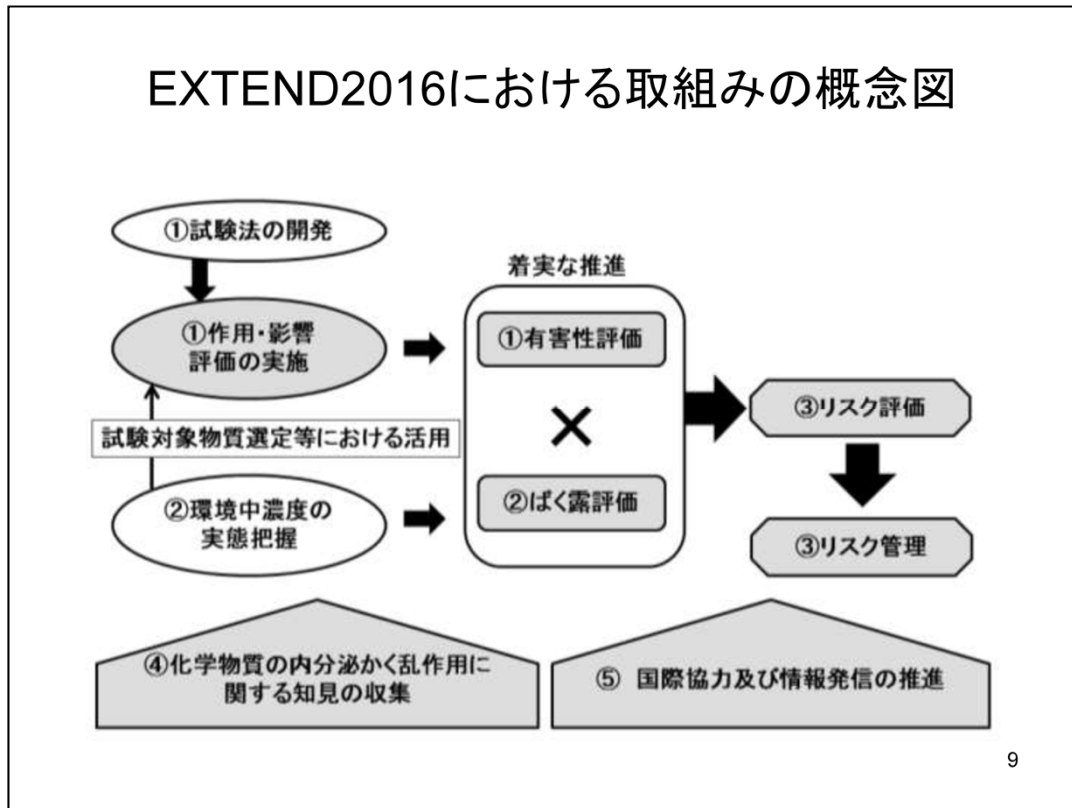




EXTEND2010の概念図。これは機会があるたびにいろいろな場所で紹介させていただいてきておりましたが、いろいろな研究から試験法の開発、作用・影響評価の実施等々いろいろな要素がありますが、特に色の着いた部分を重視して、これを加速化させるのだということで進めてきておりました。



## EXTEND2016における取組みの概念図



新しいEXTEND2016におきましても、少し研究の部分が別のプログラムの方に移行することになりましたので、その辺がシンプルになりましたが、試験法の開発から、試験をいよいよ実施して評価を進めていく。で、リスク管理につなげる。ここを中心に着実に進めるという形のプログラムになっています。こういった国際協力が引き続き重要ですし、情報発信も更に進めるということにいたしております。

## 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

10

評価の考え方を簡単に御紹介します。

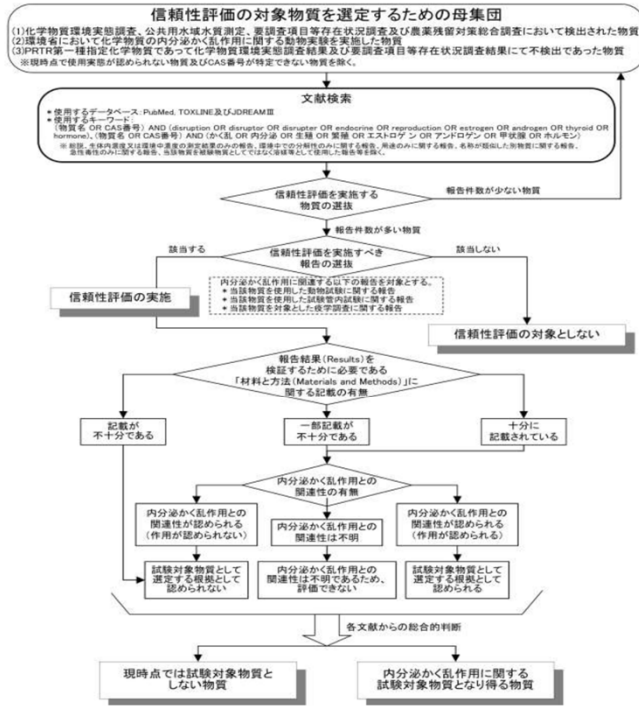
生態影響の方を対象にしておりますので、評価の対象生物は、我々のところでは水生生物を対象としております。

対象とする影響は、生殖に及ぼす影響、発達(変態等)に及ぼす影響、成長に及ぼす影響、こういったものです。行政のプログラムですので、あまり新しいもの、研究まですべて手を広げる余裕がないものですから、評価の手法が確立できてきているものを中心に実際に評価を進めていくということを念頭に置いております。

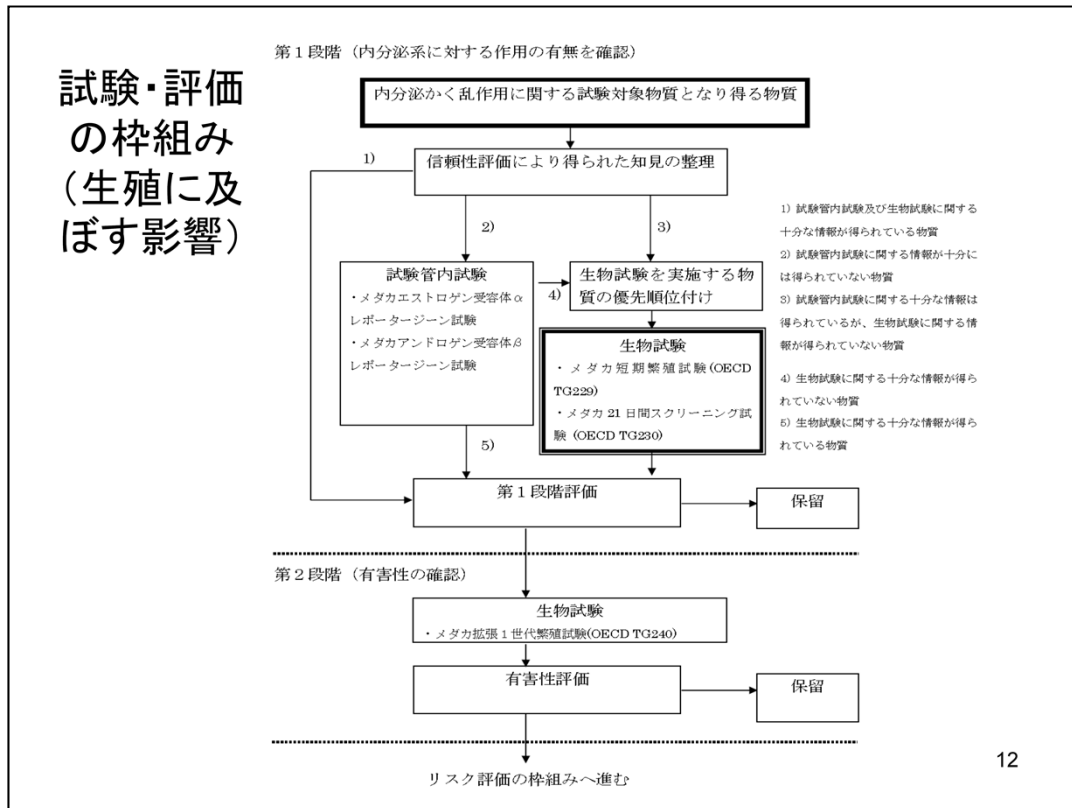
検討対象物質の選定ですが、環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出するという事で、国内の環境調査で検出された物質を母集団としてやっています。「SPEED'98」と呼ばれた最初のプログラムの中では、約65物質程度、内分泌かく乱作用が疑われる物質、そういう性格の物質リストを作ってスタートさせたのですが、あたかもそれが問題のある物質だというように誤解されて批判もあったということもあり、現状ではそういった疑わしい物質の母集団を作らずに、環境中で検出された物質からスタートして、情報を集めて既存知見を整理して、詳しく調べる物質を抽出していくという手順をとっております。

そのために、2段階の試験・評価の枠組みを構築して、第1段階では、まず試験管内試験を実施して、その結果を踏まえて生物試験を優先すべき物質を抽出していくという、段階を経て徐々に詳しい試験・評価をするという体系を作りました。

# 検討対象物質 の選定



これは老眼でなくても見えない字で大変申し訳ないのですが、検討対象物質の選定として、母集団の物質から文献調査をしてどういうプロセスで絞り込んでいくかという、一応もっともらしく体系的にやっているのだということを見ていただくために、目に見えない図をお示ししているわけですが、一番下に「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」、これも行政のプログラムですから持って回った言い方をしていますが、要するに試験の候補物質を、既存知見を整理して、ちょっと可能性がありそうかなというものを、決してまだ怪しい物質だと言えないのですが、内分泌かく乱作用との関連性がありそうかなというものを、試験をして確かめていくというプロセスにしています。



それを受けて、これは試験・評価に関する2段階のフレームワークとして我々が作ったもので、これも若干不鮮明で申し訳ございませんが、先ほどのスキームで選ばれた物質について、既存知見をもう一回よく確認した上で、ここが第1段階で、下が第2段階。第1段階は、試験管内試験と期間の短い生物試験で構成されておりまして、いろいろな作用、女性ホルモン作用、男性ホルモン作用、そういった作用の有無を試験管内試験で確認し、それで優先順位付けをして、期間の短いスクリーニングレベルの生物試験でまずは絞り込みをする。第1段階の評価を行った上で、必要なものは第2段階のより長期の試験を行う。そこで最終的な確認、生殖・発生にどのような有害な影響を与えるかというのを第2段階の試験で確認して評価していくという流れにしてあります。

やり方は違うのですが、第1段階で試験管内試験や短い生物試験でスクリーニングをして、第2段階で長期の試験で確定させていくという基本的な思想は、米国で行われているEDSPというプログラムと同様の構成になっております。

## 試験・評価の進展 [1/3]

- 検討対象物質の選定
  - EXTEND2010における目標:5年間で100物質程度を目途として検討対象物質を選定
  - これまでに計155物質を選定
  - 122物質について既存知見の信頼性評価を実施し、85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**」、37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、46物質を対象として、延べ134項目の試験を実施
  - うち試験結果が陽性であったものは、19物質

13

試験・評価の進捗です。EXTEND2010の時代、5年程度で100物質ぐらいを目標として検討対象物質を選定して評価を進めていくということで始めましたが、これまでに155物質を選定して、評価作業は着々と進んできているという段階です。

試験管内試験についても、ここに挙げましたように、46物質、134項目の試験を実施して、試験結果が陽性であったものは19物質。これで優先順位付けをして次に進むわけです。

## 試験・評価の進展 [2/3]

- 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)

14

試験法について申しますと、開発済みの試験法として大きなものは、第1段階の生物試験で使う魚類の短期繁殖試験、OECDのTG229番ですが、これにメダカの試験を行うというものを加えることをOECDに提案して、2012年にそれが採択されて改定されたということはございます。

また、大きな事業としては、米国との共同事業として、メダカと両生類を使った、第2段階で使う長い試験の開発を共同で行って、それをOECDに提案して、去年の7月に採択されたものが公開されています。

大きなものはだいぶ出来てきているのですが、まだ検討中の試験法もありまして、第1段階試験で使う生物試験はまだできていないものがあります。これは二つほど、今年の4月にOECDでプロジェクト化しました。無脊椎動物(ミジンコ)を使った長期の試験については、それももう少し手前の準備を進めている段階です。

## 試験・評価の進展 [3/3]

- 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12物質について、魚類短期繁殖試験 (OECD TG229)を実施。
  - うち試験が6物質について、エストロゲン様作用を確認。9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
  - メダカ拡張一世代繁殖試験 (MEOGRT)、幼若期両生類成長・発達試験 (LAGDA)の開発の過程で、日米間で検証試験を実施
  - 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、メダカ拡張一世代繁殖試験の検証試験を実施

15

そういった試験を使って、第1段階生物試験の実施状況は、12物質のうち、試験をして6物質についてエストロゲン様作用を確認しており、9物質についてはメダカの産卵数の減少を確認しているという段階ですが、試験結果を確認した段階で、正直、第1段階としての評価をどうするかというのは、まだ十分には行っていないという段階です。

ただ、並行して第2段階試験については、特にメダカの拡張一世代繁殖試験、ノニルフェノールやビスフェノールAを使って、今確認のための試験を進めている段階になっています。



## 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

その関係で、日英共同研究と日米二国間協力について簡単に申します。

日英共同研究については、この後、井口先生より研究の状況と成果について詳しい御講演がございますので、イントロとして御紹介いたしますと、平成11年(1999年)にこの会合を契機に開始されまして、5年を単位として共同研究を進めていきます。これはいろいろ着実な成果をあげておりますので、この後、御講演いただきますが、去年の4月に、5年単位できたものが第4期の共同研究をスタートして進めている段階です。

日米二国間協力については、平成16年(2004年)のときに進めることで合意しまして、主に試験法の検討を進めてきています。今後は、双方の評価事業の評価の詳細ですとか、あるいは新しい評価手法についての情報交換を進めていこうというところですが、今年2016年、イギリスというと、EUをお抜けになったようですし、米国では大統領選があつたりしましたので、なんだかなという感じはいたしますが、一応引き続き進めるつもりではおります。

## 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

EXTENDとしての今後の対応ですが、影響評価が一番中心となっているプログラムですので、これまでの基本的な考え方を踏襲して着実に進めます。

検討対象物質の選定のところについては、もう少し改善した方がいいかなというので、少し優先的に選定するための方法を考えていきたいと思っています。

リスク評価ですが、リスクかハザードかというのは論点としてありますけれども、マティセン先生より御講演いただきましたPellstonワークショップの議論からも少し勇気をいただきましたので、引き続き「リスク評価」という看板は残しておいて、既存のリスク評価、環境省で動かしているリスク評価、こういうレベルのものがありますので、こういった評価の中に、内分泌かく乱作用に関する評価を加えていくということを視野に入れて、EXTENDの中で評価を進めていくということにしております。

それを受けて、必要なリスク管理手法のあり方を検討する必要があるという段階に来ていると思います。

# 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

私の方からは簡単ですが以上でございます。御清聴ありがとうございました。