

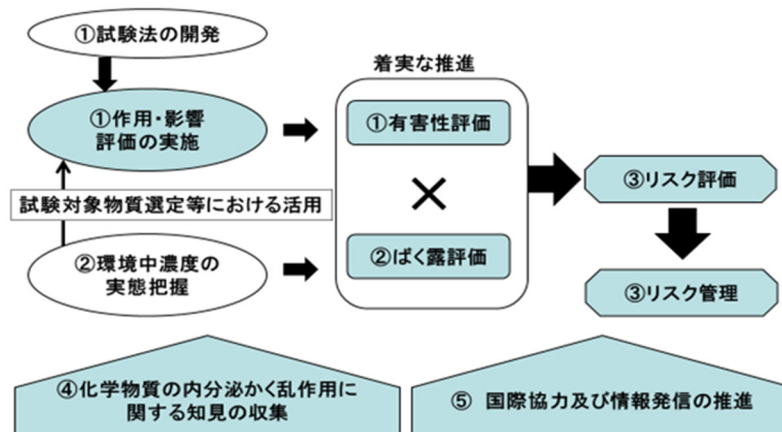
参考資料3

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応（EXTEND2016）」による取組みの概要

1. 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]（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した。
  - 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した。
  - 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する。

EXTEND2016における取組みの概念図



## 2. 評価の考え方

2. 1. 評価の対象生物：水生生物：魚類、両生類及び無脊椎動物

2. 2. 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

2. 3. 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こと目的とした。

→国内の環境調査で検出された物質等を母集団とした。

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した。

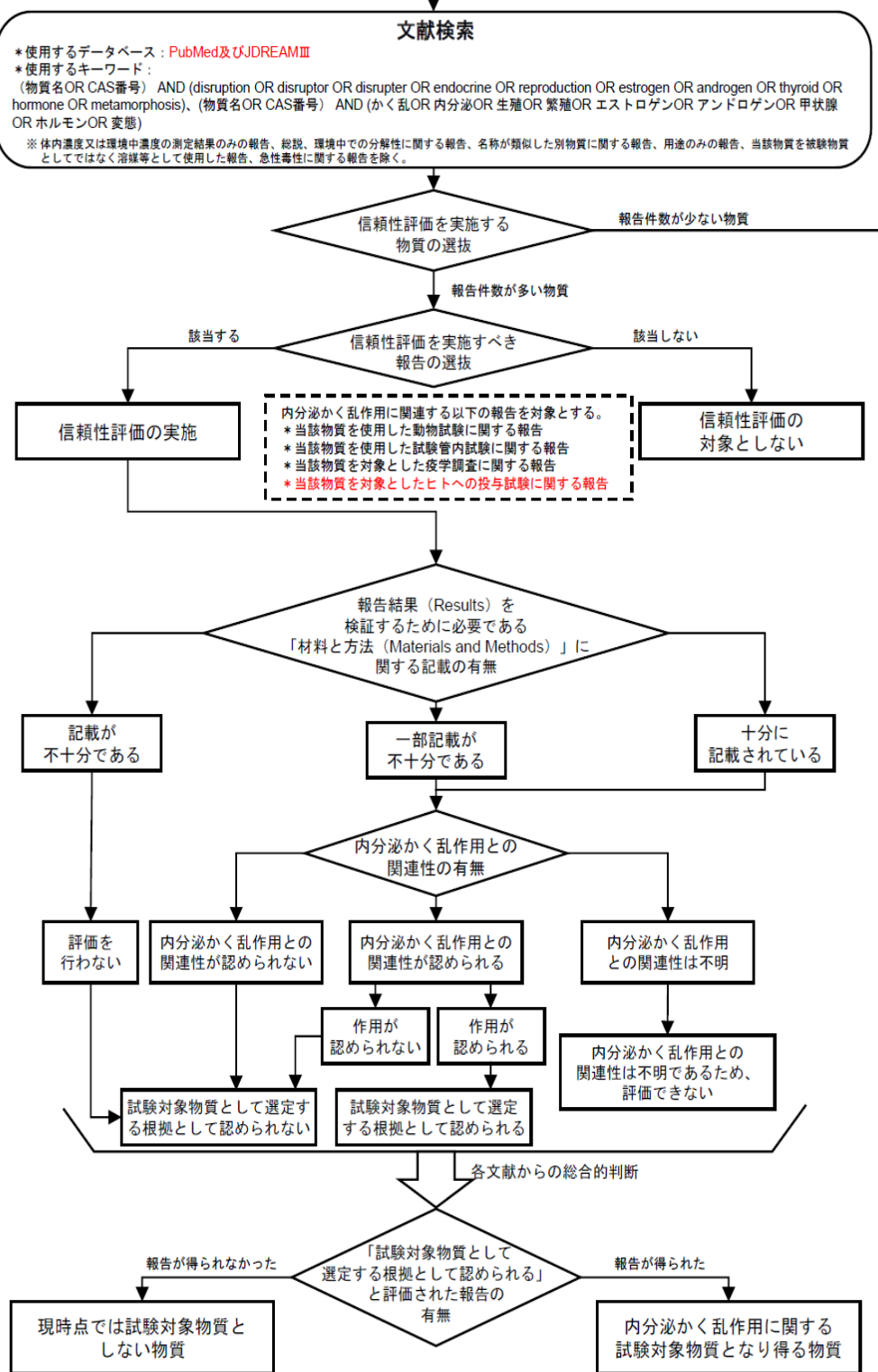
以下の（１）～（７）に該当する物質を、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価の対象物質を選定するための母集団とする。

今後、さらに、他の環境調査結果、PRTR による排出量等の情報、専門学会や内外の公的機関における調査・研究結果等についても、物質選定に活用することが考えられ、これらから、どのように母集団に加える物質を選定していくかについて、引き続き検討を行う。

- （１）化学物質環境実態調査(平成 8 年度以降の調査結果を対象とする)において検出された物質(群)
- （２）公共用水域水質測定「環境基準項目」(平成 12 年度以降を対象とする)及び「要監視項目」(平成 6 年度以降を対象とする)として検出された項目
- （３）要調査項目等存在状況調査(平成 11 年度以降の調査結果を対象とする)において検出された物質(群)
- （４）農薬残留対策総合調査(平成 15 年度以降の調査結果を対象とする)において検出された物質(群)
- （５）PRTR 対象物質(群)
- （６）米国環境保護庁(US EPA)の EDSP (Endocrine Disruptor Screening Program)、欧州化学品庁(ECHA: European Chemicals Agency)の内分泌かく乱性(Endocrine disrupting properties)を根拠とする高懸念物質 (SVHC: Substances of Very High Concern) 等での検討対象であったが EXTEND2010 及び EXTEND2016 では検討対象となっていなかった物質 (群)
- （７）専門家から提案された物質 (群)

## 信頼性評価の対象物質を選定するための母集団

- (1) 化学物質環境実態調査、公共用水域水質測定、要調査項目等存在状況調査及び農業残留対策総合調査において検出された物質
  - (2) 化管法第一種指定化学物質（PRTR対象物質）
  - (3) US EPA EDSP、ECHA SVHC等での検討対象であったがEXTENDでは検討対象となっていなかった物質
  - (4) 専門家から提案された物質
- ※ 現時点で使用実態が認められない物質及びCAS番号が特定できない物質を除く。



## 2. 4. 試験の実施と有害性評価

EXTEND2016 では、基本的に EXTEND2010 の考え方を踏襲して、「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」として選定された化学物質の生態影響について、以下の2段階で試験及び評価を進めていくとしている。

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する。

### 第1段階 (内分泌系に対する作用の有無の確認)

- 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において、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る」とされた物質を試験対象の候補とする。
- 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。

### 第2段階 (有害性の確認)

- 内分泌かく乱作用による有害性を確認するため、長期間の暴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」と認められた物質を、第2段階試験群を実施する候補とする。

※ 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。

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)

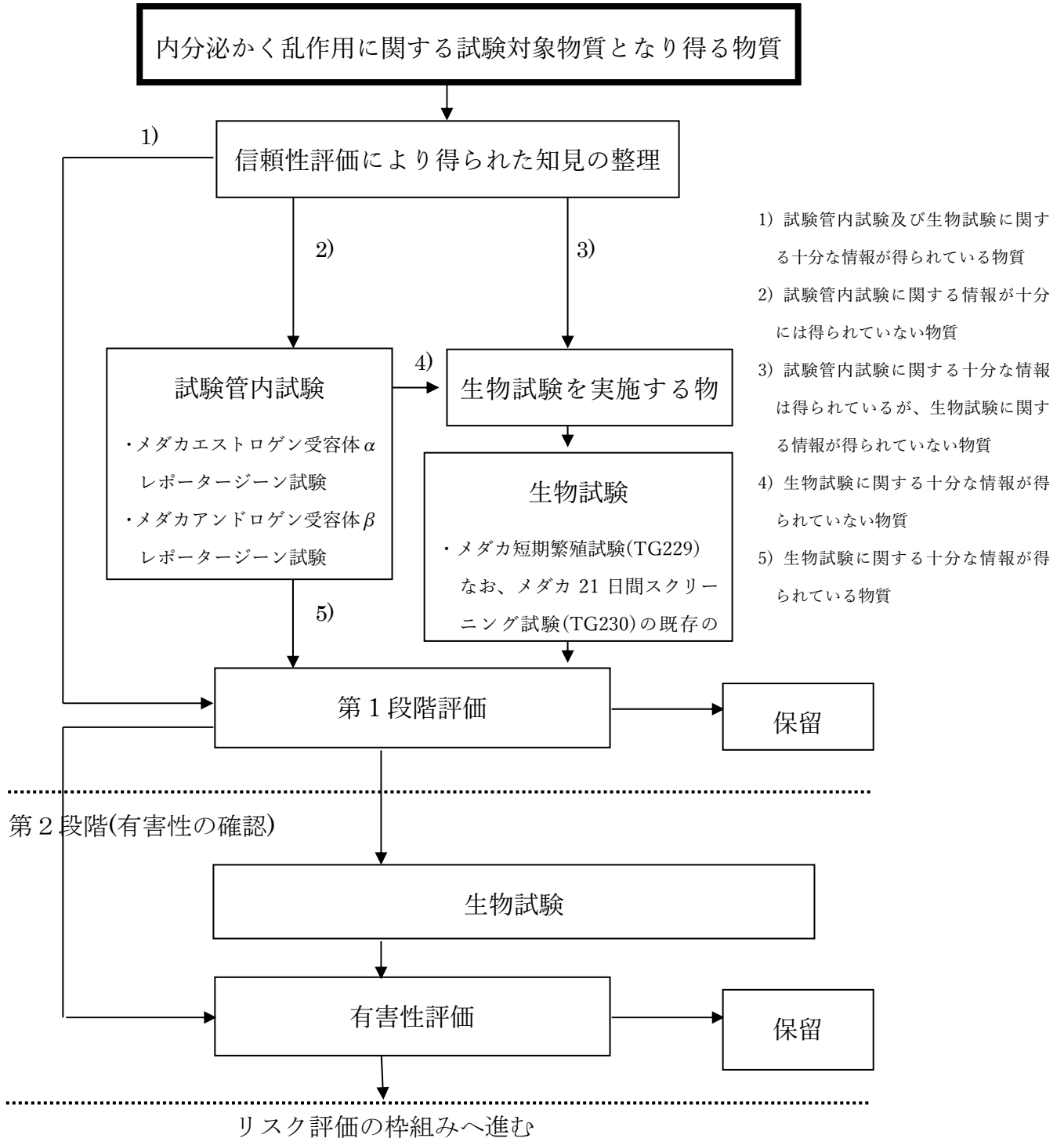


表1 EXTEND2010 及び EXTEND2016 における試験法開発の進捗状況

検出可能な作用	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レポータージーン試験	◎メダカでの魚類短期繁殖試験(OECD TG229) ◎メダカでの21日間魚類試験(OECD TG230)の 試験結果が既存の報告等により得られた場合には、 その試験結果を参照する。	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中
アンドロゲン様作用		◎メダカアンドロゲン受容体 βレポータージーン試験	◎メダカでの短期繁殖試験(OECD TG229) ◎メダカでの21日間魚類試験(OECD TG230)の 試験結果が既存の報告等により得られた場合には、 その試験結果を参照する。	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中
抗アンドロゲン様作用		◎メダカアンドロゲン受容体 βレポータージーン試験	○幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中
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	◎両生類変態試験(OECD TG231, AMA) 検証中	◎幼生期両生類成長発達試験(OECD TG241, LAGDA) 検証中
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 受容体レポータージーン試 験	○ミジンコ幼若ホルモン作用短期検出試験	◎オオミジンコ繁殖試験(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 体レポータージーン試験	△→○ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試験	◎オオミジンコ繁殖試験(OECD TG211)検証中 ▽ミジンコ多世代試験

注：◎開発済み、○開発中（完成間近）、△開発中、▽不採用

### 3. 実施状況(今回の報告まで)

#### 3. 1. 物質選定

現時点までに、母集団\*から信頼性評価の対象物質として219物質を選定し、206物質について信頼性評価が完了し、そのうち155物質(E2及びEE2を含む)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」とした(155/206=75%)。

\*化学物質環境実態調査、公共用水域測定、要調査項目等存在状況調査及び農薬残留対策総合調査において検出された物質+化管法第一種指定化学物質(PRTR 対象物質)+USEPA EDSP, ECHA SVHC等の検討物質+専門家から提案された物質

#### 3. 2. スクリーニングの考え方、手法等

「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」とした155物質(E2及びEE2を含む)のうち107物質について第1段階試験管内試験が実施され、40物質について陽性の結果が得られた(40/107=37%)(表2参照)。

陽性の結果が得られた40物質のうち22物質についてメダカを用いた第1段階生物試験(OECD TG229)が実施され、そのうち13物質について内分泌かく乱作用が確認され(13/22=59%)、17物質について繁殖等に関する有害性が確認された(17/22=77%)(表3参照)。

表2 第1段階試験管内試験の結果概要

物質名	確認された作用							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
エストロン	○	ND	ND	○	—	—	—	—
4- <i>t</i> -ペンチルフェノール	○	ND	ND	○	—	—	—	—
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
4-ニルフェノール(分岐型)	○	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
ビスフェノールA	○	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
17β-エストラジオール	○	ND	ND	○	—	—	—	—
17α-エチニルエストラジオール	○	ND	ND	○	—	—	—	—
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
ベンゾフェノン2	○	ND	○	○	ND	○	—	—
ペンタメタリン	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
4- <i>t</i> -オクチルフェノール	○	ND	ND	ND	—	ND	—	—
りん酸トリフェニル	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
フタル酸ジイソブチル	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
シアジン	ND	○	ND	ND	—	—	—	—
フェニトイン	ND	○	ND	ND	—	○	—	—
ダイアジノン	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
1-ナフトール	○	ND	ND	ND	—	ND	—	—
トリクロサン	○	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
スルファメトキサゾール	○	—	—	ND	—	—	—	—
フルタミド	ND	ND	ND	○	ND	ND	—	ND
フェンバレート	○	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
りん酸トリクレジル	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
カルバリル	ND	ND	ND	○	—	ND	—	—

物質名	確認された作用							
	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	幼若ホルモン	脱皮ホルモン
2,4,6-トリブロモフェノール	—	ND	—	—	—	○	—	—
ペルフルオロオクタノン酸	ND	ND	ND	○	—	ND	—ND	—
ジウロン	—	ND	—	○	—	—	—	—
フェニトロチオン	ND	ND	ND	○	—	—	—	—
ベノミル	ND	ND	ND	○	—	—	—	—
テブフェノジド	—	—	—	—	—	—	—	○
プロシミドン	ND	ND	ND	○	ND	ND	—	—
酢酸クロルマシノン	ND	ND	ND	○	—	—	—	—
マンゼブ	ND	ND	ND	○	ND	ND	—	—
マンネブ	ND	ND	ND	○	ND	ND	—	—
クロピリホス	○	ND	ND	ND	ND	ND	—	—
トナリド	ND	ND	—	○	—	—	—	—
ポリ(オキシエチレン)＝ノニルフェニルエーテル類(1,2)	○	—	—	—	—	—	—	—
メフェナム酸	ND	○	ND	ND	—	—	—	—
2,4-ジクロロフェノール	○	ND	ND	ND	—	—	—	—
2-ナフトール	○	—	—	—	—	ND	—	—
4- <i>t</i> -ブチルフェノール	○	ND	—	—	—	—	—	—

○：作用が確認された

ND：作用が確認されなかった

—：未実施

物質名に下線を付した物質：第1段階生物試験(メダカ OECD TG229)を実施済み



表3 第1段階生物試験(メダカを用いた OECD TG229)の結果概要

物質名	確認された作用			
	エストロゲン作用	抗エストロゲン作用	アンドロゲン作用	繁殖等に関する有害作用
<u>エストロン</u>	○	—	—	○
4- <i>t</i> -ペンチルフェノール	○	—	—	○
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	○	—	—	○
<u>4-ノニルフェノール(分岐型)</u>	○	—	—	○
<u>ビスフェノール A</u>	○	—	—	○
17β-エストラジオール	○	—	—	○
<u>17α-エチニルエストラジオール</u>	○	—	—	○
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル	○	—	—	○
ベンゾフェノン-2	○	—	—	○
ペンタメチリン	○	—	—	○
<u>4-<i>t</i>-オクチルフェノール</u>	○	—	—	—
<u>りん酸トリフェニル</u>	—	○	—	○
フタル酸ジイソブチル	—	○	—	—
シアジン	—	—	—	○
フェニトイン	—	—	—	○
ダイアジン	—	—	—	○
1-ナフトール	—	—	—	○
トリクロサン	—	—	—	○
スルファトキサゾール	—	—	—	○
フルタミド	—	—	—	—
フェンバレート	—	—	—	—
<u>りん酸トリクレジル</u>	—	—	—	—

○：作用が確認された

—：作用が確認されなかった

物質名に下線を付した物質：第2段階生物試験(OECD TG240)を実施済み

### 3. 3. 第2段階生物試験の実施状況

平成27年(2015年)にOECDテストガイドラインとして採択されたメダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT、OECD TG240)について、試験法としての検証を続けつつ、EXTEND2016における第2段階試験として試験を実施した。

平成27年度(2015年度)に4-ノニルフェノール(分岐型)を対象としてMEOGRT試験を実施した。これにより、同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、 $1.27\mu\text{g/L}$ )した。

以後順次MEOGRT試験を実施している。

ビスフェノールA	(2016年度)
4- <i>tert</i> -オクチルフェノール	(2017~2018年度)
エストロン	(2017~2018年度)
17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール	(2019~2020年度)
リン酸トリフェニル	(2019~2020年度)