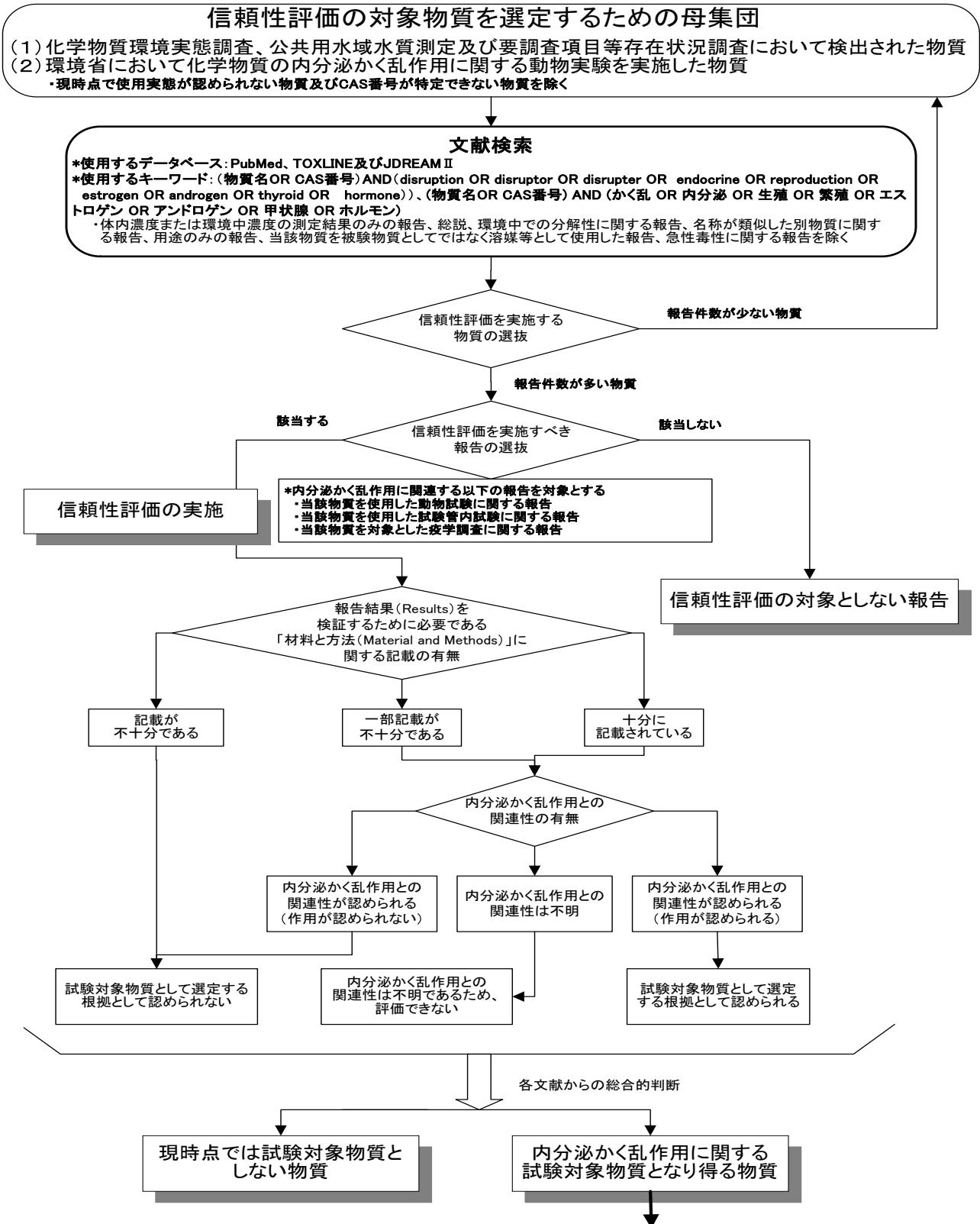
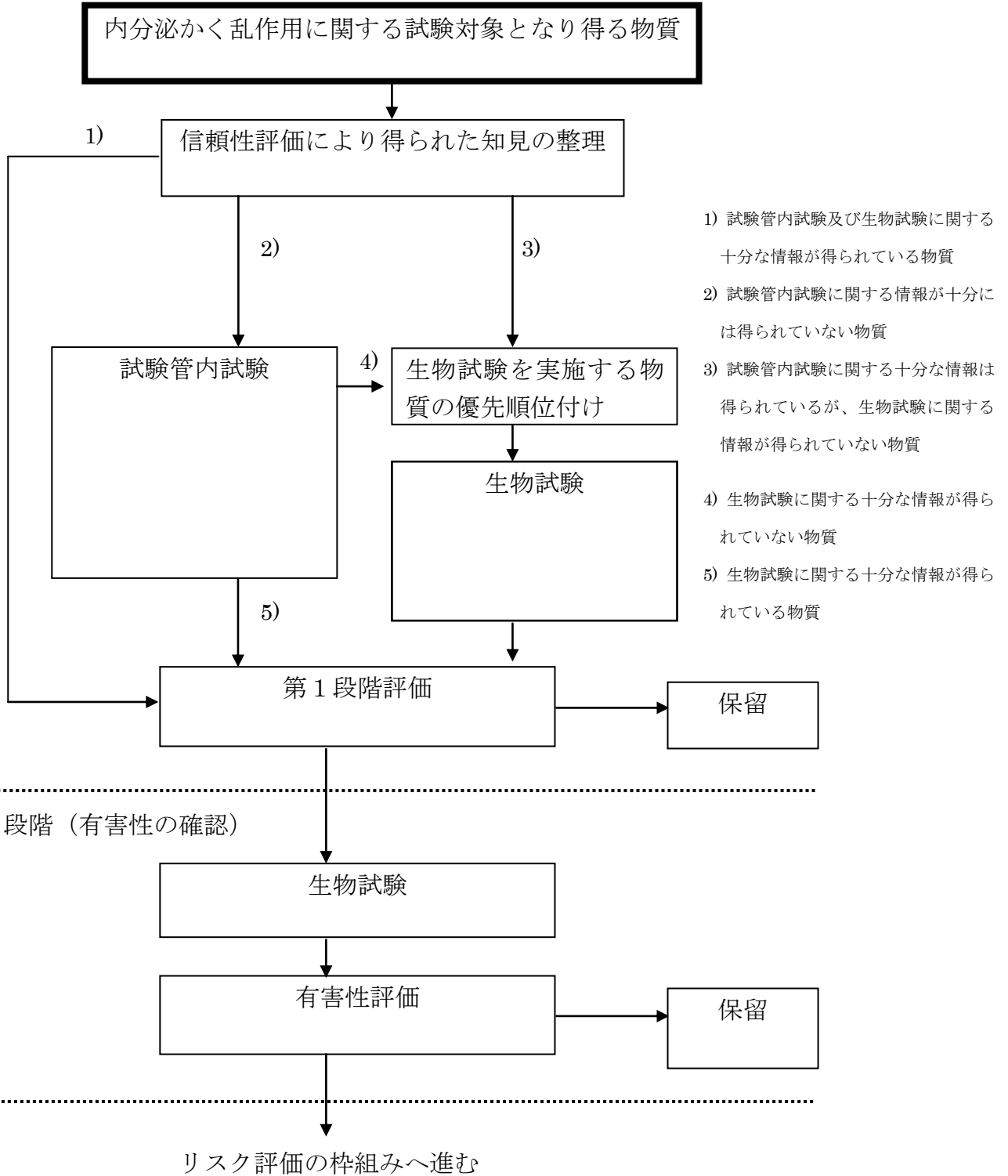


参考資料 2

EXTEND2010における内分泌かく乱作用に関する試験及び評価の基本的な流れ



第1段階（内分泌系に対する作用の有無を確認）



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進め方

(平成 24 年 10 月版)

1. 信頼性評価の対象物質を選定するための母集団

以下の(1)と(2)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。

(1) 化学物質環境実態調査、公共用水域水質測定及び要調査項目等存在状況調査(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)。ただし、①～③の物質を除く。

①現時点で使用実態が認められない物質¹⁾

②対象物質が特定できない物質²⁾

③ExTEND2005 及び EXTEND2010 において平成 23 年度までに信頼性評価の対象とした物質³⁾

1) POPs、化審法第一種特定化学物質、失効した農薬

2) 「金属及びその化合物」など CAS 番号が特定できない物質、または単体と化合物の合計値のみが示されている物質

3) アクリルアミド、アクリル酸、アジピン酸、アラクロール、エストロン、カルバリル (NAC)、カルボフラン、シアナジン、ジウロン、ジクロロボス、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D)、ジクロロプロモメタン、*o*-ジクロロベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、ジノカップ、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ダイアジノン、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩、テトラクロロベンゼン、テトラプロモビスフェノール A、トリクロロベンゼン、トリフルラリン、2,4,6-トリプロモフェノール、2,4-トルエンジアミン、ナフタレン、ヒドラジン、フェナントレン、フェニトイン、フェニトロチオン、フェノバルビタール、フェンチオン、1-ブタノール、フタル酸ジメチル、ペルフルオロオクタノール、ベンジルアルコール、メタクリル酸メチル、メルカプト酢酸、モリネート、りん酸トリフェニル、EPN、デカブロモジフェニルエーテル (PBDE#209)、テトラクロロベンゼン類 (1,2,3,4-テトラクロロベンゼン、1,2,3,5-テトラクロロベンゼン及び 1,2,4,5-テトラクロロベンゼン)、フタル酸ジエチルヘキシル、エピクロロヒドリン、塩化ビニルモノマー、キシレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、シマジン、チウラム、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン、トルエン、ベンゼン、ホルムアルデヒド

(2) 環境省において化学物質の内分泌かく乱作用に関する動物実験を実施した物質のうち、現時点で使用実態が認められない物質¹⁾を除く 20 物質⁴⁾

4) アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、塩化トリフェニルスズ、塩化トリブチルスズ、オクタクロスチレン、4-*t*-オクチルフェノール、2,4-ジクロロフェノール、4-ニトトルエン、4-ニルフェノール(分岐形)、ビスフェノール A、フタル酸ジエチル、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-*m*-ブチル、フタル酸ジプロピル、フタル酸ジヘキシル、フタル酸ジペンチル、フタル酸ブチルベンジル、ペルメトリン、ベンゾフェノン、マラチオン

2. 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の検索方法

事務局において PubMed*、TOXLINE**及び JDREAM II ***を使用し、キーワード⁵⁾を設定して検索を行う。なお、報告本文の言語は英語及び日本語に限定する。

*<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

**<http://toxnet.nlm.nih.gov/>

***<https://ninsho.jst.go.jp/loginID.html>

5)(物質名 OR CAS 番号)AND(disruption OR disruptor OR disrupter OR endocrine OR reproduction OR estrogen OR androgen OR thyroid OR hormone OR metamorphosis)

(物質名 OR CAS 番号) AND (かく乱 OR 内分泌 OR 生殖 OR 繁殖 OR エストロゲン OR アンドロゲン OR 甲状腺 OR ホルモン OR 変態)

3. 信頼性評価を実施すべき報告の選抜方法

事務局は、文献検索を行い、信頼性評価を実施すべき報告を選抜し、文献を入手する。信頼性評価を実施すべき報告は以下のとおり。

- *当該物質を使用した動物試験に関する報告
- *当該物質を使用した試験管内試験に関する報告
- *当該物質を対象とした疫学調査に関する報告

なお、信頼性評価は、化学物質の内分泌かく乱作用の認められなかった報告も対象とする。また、上記2. の検索により選抜された報告のうち、化学物質の内分泌かく乱作用に関連しない報告⁶⁾については、対象としない。

6)体内濃度または環境中濃度の測定結果のみの報告、総説、環境中での分解性に関する報告、名称が類似した別物質に関する報告、用途のみの報告、当該物質を被験物質としてではなく溶媒等として使用した報告、急性毒性に関する報告

4. 信頼性評価の実施方法

事務局より「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作業班」(以下、作業班と言う。)に入手した文献の写しを送付し、作業班において信頼性評価シート(別紙1～4)を用いて信頼性評価を行う。事務局において信頼性評価結果をとりまとめ、作業班会議において確認・検討する。検討に当たっては、内分泌かく乱化学物質について、「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」とする平成15年5月の政府見解を作業班共通の認識として評価を行うこととする。「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」、「内分泌かく乱作用との関連の有無」及び「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」を行い、「今後の対応案」をとりまと

める。とりまとめに至る経緯及びその結果を作用・影響評価検討部会に提案する。

(1) 「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」を行う際の評価項目について

①「材料と方法(Materials and Methods)」に関する記載については以下の項目に基づいて評価を行う。

- *被験物質の妥当性（純度、組成、入手先の記載の有無など）
- *試験濃度（用量）の妥当性（実測の有無など）
- *試験動物（細胞、受容体等）の妥当性（入手先、系統の記載の有無など）
- *結果の解析方法の妥当性（試験結果に関する統計学的検討の有無、被験動物の個体数など）
- *試験方法や調査方法の妥当性（試験目的との整合性など）
- *ばく露（投与）方法の妥当性（通常のばく露（投与）経路であるかなど）

②評価を行う際は下記の手順で実施する。

I. 個別の報告について、上記の項目について「○：十分に記載されている」、「△：一部記載が不十分である」、「×：記載が不十分である」又は「—：評価を行わない」と評価する。

なお、被験物質について、入手先のみが記載され純度が記載されていない報告については、「△：一部記載が不十分である」とする。

II. 「×：記載が不十分である」と評価された報告については、「内分泌かく乱作用との関連の有無」についての検討は行わず、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」は、「×：試験対象物質として選定する根拠として認められない」とする。

(2) 「内分泌かく乱作用との関連の有無」を判断する際の項目について

①「内分泌かく乱作用との関連の有無」については下記に基づいて評価を行う。

I. 評価項目の妥当性（内分泌かく乱作用との関連性の有無など）

OECD 等で開発中の化学物質の内分泌かく乱作用をスクリーニングするための評価項目（雄魚におけるビテロゲン濃度等）を参考とする。

II. 被験物質の内分泌かく乱作用との関連を示唆する項目となる試験結果は以下のとおり。

- *化学物質とホルモン受容体との結合性を指標とする試験管内試験（エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、アロマターゼ活性の誘導作用及び甲状腺ホルモン様作用等）の結果
- *生殖器、甲状腺、下垂体等の内分泌系への影響、生殖への影響、発達影響

や内分泌系を介した免疫系や神経系への影響に関する動物試験結果及び疫学的調査結果

②「内分泌かく乱作用との関連の有無」を判断する際の手順について

I. 個別の報告について、上記の項目について「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる（P：作用が認められる、N：作用が認められない）」、「？：内分泌かく乱作用との関連性は不明」、「×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない」、又は「—：評価を行わない」とする。

「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる（P：作用が認められる、N：作用が認められない）」とした結果については、以下の点を記載する。

- ・想定される作用メカニズム
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、抗アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、幼若ホルモン作用、脱皮ホルモン作用、その他の作用
- ・内分泌かく乱作用との関連の有無及び想定される作用メカニズムを選択した根拠

II. 「？：内分泌かく乱作用との関連性は不明」と評価された報告については、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」は、「—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない」とする。

III. 「×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない」と評価された報告については、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」は、「×：試験対象物質として選定する根拠として認められない」とする。

(3)「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」を行う際の手順について

「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」において、「○：十分に記載されている」、又は「△：一部記載が不十分である」、と評価された報告のうち、①「内分泌かく乱作用との関連の有無」において、「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる（P：作用が認められる）」と評価された報告は、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」とする。

②「内分泌かく乱作用との関連の有無」において、「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる（N：作用が認められない）」と評価された報告は、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「×：試験対象物質として選定する根拠として認められない」、とする。

（４）「今後の対応案」のとりまとめを行う際の手順について

上記による個々の文献の信頼性評価結果を踏まえ、物質ごとに総合的な判断により、「現時点では試験対象物質としない物質」、「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」のいずれかに分類する。基本的には以下の考え方による。

①「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」と評価された報告が得られた化学物質については、「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」とする。

②「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」と評価された報告が得られなかった化学物質については、「現時点では試験対象物質としない物質」とする。

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及び要調査項目等存在状況調査において検出された物質
 (2) 環境省において化学物質の内分泌かく乱作用に関する動物実験を実施した物質
 ・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

文献検索

*使用するデータベース: PubMed、TOXLINE及びJDREAM II
 *使用するキーワード: (物質名 OR CAS番号) AND (disruption OR disruptor OR disrupter OR endocrine OR reproduction OR estrogen OR androgen OR thyroid OR hormone)、(物質名 OR CAS番号) AND (かく乱 OR 内分泌 OR 生殖 OR 繁殖 OR エストロゲン OR アンドロゲン OR 甲状腺 OR ホルモン)
 ・体内濃度または環境中濃度の測定結果のみの報告、総説、環境中での分解性に関する報告、名称が類似した別物質に関する報告、用途のみの報告、当該物質を被験物質としてではなく溶媒等として使用した報告、急性毒性に関する報告を除く

信頼性評価を実施する物質の選抜

報告件数が少ない物質

報告件数が多い物質

信頼性評価を実施すべき報告の選抜

該当する

該当しない

*内分泌かく乱作用に関連する以下の報告を対象とする
 ・当該物質を使用した動物試験に関する報告
 ・当該物質を使用した試験管内試験に関する報告
 ・当該物質を対象とした疫学調査に関する報告

信頼性評価の対象としない報告

報告結果 (Results) を検証するために必要である「材料と方法 (Material and Methods)」に関する記載の有無

記載が不十分である

一部記載が不十分である

十分に記載されている

内分泌かく乱作用との関連性の有無

内分泌かく乱作用との関連性が認められる (作用が認められない)

内分泌かく乱作用との関連性は不明

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)

試験対象物質として選定する根拠として認められない

内分泌かく乱作用との関連性は不明であるため、評価できない

試験対象物質として選定する根拠として認められる

各文献からの総合的判断

現時点では試験対象物質としない物質

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

信頼性評価の実施フロー

記入者名：

提出日：平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(生態影響に関する報告) 整理番号： _____

著者			
論文名 (和訳)			
出典、年次			
目的、概要			
被験物質名		Cas No.	
生物種		生物分類	
性別、成長段階			
試験生物の入手先			
試験方法概要			
試験媒体		試験温度範囲	
pH範囲		塩分範囲	
溶存酸素量範囲		硬度範囲	
照明条件		給餌	
生物密度		通気	
馴化等の前処理			
試験物質の入手先・純度と希釈法			
その他の試験条件			
試験結果			
LOEC、NOEC等の記載			
評価項目			
設定濃度範囲		濃度の実測結果	
ばく露期間		その他	
報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価	<p>十分に記載されている 一部記載が不十分である 記載が不十分である</p>		
評価の根拠 被験物質、濃度設定、試験動物、評価項目、結果の解析方法の妥当性など			

<p>内分泌かく乱作用との関連の有無</p>	<p>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、作用が認められない) 内分泌かく乱作用との関連性は不明 内分泌かく乱作用との関連性が認められない</p>
<p>想定される作用メカニズム</p>	<p>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 抗アンドロゲン作用 視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用 甲状腺ホルモン作用 抗甲状腺ホルモン作用 視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用 幼若ホルモン作用 脱皮ホルモン作用 その他の作用 ()</p>
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無及び想定される作用メカニズムを選択した根拠</p>	

記入者名：

提出日：平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(試験管内試験に関する報告) 整理番号： _____

著者			
論文名 (和訳)			
出典、年次			
目的、概要			
被験物質名		Cas No.	
被験生物試料名		分類	<input type="checkbox"/> 培養細胞 <input type="checkbox"/> 受容体 <input type="checkbox"/> その他 ()
被験生物試料の由来 (生物名、性別、成長段階)			
被験生物試料の入手先			
試験方法概要			
試験媒体		試験温度範囲	
pH範囲		塩分範囲	
溶存酸素量範囲		硬度範囲	
照明条件		培養回転速度	
被験生物試料密度・濃度		通気	
馴養等の前処理			
被験物質の入手先・純度と希釈法			
共存物質 (アゴニスト、アンタゴニスト等) の有無、入手先、濃度			
その他の試験条件			
試験結果			
EC ₅₀ 、IC ₅₀ 、LOEC、NOEC 等の記載			
評価項目			
設定濃度範囲		濃度の実測結果	
ばく露期間		その他	

<p>報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価</p>	<p>十分に記載されている 一部記載が不十分である 記載が不十分である</p>
<p>評価の根拠 被験物質、濃度設定、被験生物試料、評価項目、結果の解析方法の妥当性など</p>	
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無</p>	<p>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、作用が認められない) 内分泌かく乱作用との関連性は不明 内分泌かく乱作用との関連性が認められない</p>
<p>想定される作用メカニズム</p>	<p>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 抗アンドロゲン作用 視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用 甲状腺ホルモン作用 抗甲状腺ホルモン作用 視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用 幼若ホルモン作用 脱皮ホルモン作用 その他の作用 ()</p>
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無及び想定される作用メカニズムを選択した根拠</p>	

記入者名： _____

提出日： 平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(ヒト健康影響に関する実験的報告) 整理番号： _____

著者			
論文名 (和訳)			
出典、年次			
目的、概要			
被験物質名		Cas No.	
生物種		生物分類	
性別、成長段階			
試験生物の入手先			
試験方法概要			
投与群の構成			
試験物質の入手先・純度と希釈法			
その他の試験条件			
試験結果			
LOAEL、NOAEL、TDI等の記載			
評価項目			
投与用量		実測結果	
投与期間		その他	
報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価	<p style="text-align: center;">十分に記載されている 一部記載が不十分である 記載が不十分である</p>		
評価の根拠 被験物質、用量設定、試験動物、評価項目、結果の解析方法の妥当性など			

<p>内分泌かく乱作用との関連の有無</p>	<p>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、作用が認められない) 内分泌かく乱作用との関連性は不明 内分泌かく乱作用との関連性が認められない</p>
<p>想定される作用メカニズム</p>	<p>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 抗アンドロゲン作用 視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用 甲状腺ホルモン作用 抗甲状腺ホルモン作用 視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用 幼若ホルモン作用 脱皮ホルモン作用 その他の作用 ()</p>
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無及び想定される作用メカニズムを選択した根拠</p>	

記入者名： _____

提出日： 平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(疫学的調査に関する報告) 整理番号： _____

著者			
論文名 (和訳)			
出典、年次			
目的、概要			
対象物質名		Cas No.	
調査地域			
調査期間			
対象集団			
調査方法の分類 (Case-control, Cohort retrospective など)			
調査方法概要			
観察事象			
交絡因子と補正			
調査結果			
化学物質ばく露との関連性 (推定を含む)			
報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価	<p style="text-align: center;">十分に記載されている 一部記載が不十分である 記載が不十分である</p>		
評価の根拠 調査方法、観察事象、交絡因子と補正、結果の解析方法の妥当性など			

<p>内分泌かく乱作用との関連の有無</p>	<p>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、作用が認められない) 内分泌かく乱作用との関連性は不明 内分泌かく乱作用との関連性が認められない</p>
<p>想定される作用メカニズム</p>	<p>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 抗アンドロゲン作用 視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用 甲状腺ホルモン作用 抗甲状腺ホルモン作用 視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用 幼若ホルモン作用 脱皮ホルモン作用 その他の作用 ()</p>
<p>内分泌かく乱作用との関連の有無及び想定される作用メカニズムを選択した根拠</p>	