

(案)

化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応

— EXTEND 2016 —

平成 28 年●月

環 境 省

目 次

はじめに	1
I これまでの取組	2
1. SPEED'98 及び ExTEND2005 における取組	2
1.1 化学物質の環境実態調査	2
1.2 化学物質の内分泌かく乱作用に関する研究の推進	2
1.3 影響評価	3
1.4 リスク評価及びリスク管理	4
1.5 情報提供とリスクコミュニケーション等の推進	4
1.6 国際的な協力	4
2. EXTEND2010 における取組	4
2.1 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の推進	7
2.2 評価の枠組みの確立及び試験法の開発	8
2.3 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価	21
2.4 作用・影響評価の実施	21
2.5 リスク評価及びリスク管理	21
2.6 情報提供等の推進	22
2.7 国際協力の推進	22
2.8 まとめ	23
II 国際的な動向	25
1. 国際保健機関(WHO)	25
2. 経済協力開発機構(OECD)	25
3. 欧州	26
3.1 欧州委員会(EC)	26
3.2 欧州環境庁(EEA)	26
4. 米国	26
III 今後の方向性	28
1. 基本的な考え方	28
2. 具体的方針	30
2.1 作用・影響評価及び試験法の開発について	30
2.2 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価について	31
2.3 リスク評価及びリスク管理について	32
2.4 化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集について	32
2.5 国際協力及び情報発信の推進について	33
3. 推進体制	35

おわりに36

付 属 資 料37

(略)

はじめに

化学物質はその有用性により我々の生活を豊かにする一方で、適切に取り扱われない場合には、人の健康や生態系に有害な影響を及ぼしうるため、環境リスクの適切な評価と管理は世界共通の課題である。

この中で、化学物質が内分泌系をかく乱する作用が人の健康や野生生物に及ぼす影響については、科学的に未解明な点が多いものの、世代を越えた影響をもたらすおそれがある重要な課題として内外の関心を集めてきた。

環境省(庁)では、平成 10 年 5 月に「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 17 年 3 月に「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-」を策定し、知見の収集と検討を行ってきた。平成 22 年 7 月には ExTEND2005 を引き継ぐ形で、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 -EXTEND2010-」を策定した。この中で、化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験・評価の枠組みを構築するとともに、これに必要となる試験手法の開発を国際的な協力の下で進め、魚類、両生類を用いた国際標準試験法の策定に貢献した。確立した試験・評価の枠組みの下で、既存知見の整理や試験を進め、100 を超える物質の作用・影響に関する知見を集積した。

国際的な動向としては、米国では内分泌かく乱作用を評価するプログラムが本格的に動いており、欧州連合では種々の規制における内分泌かく乱化学物質の取扱いについて、引き続き議論が行われている。世界保健機関(WHO)では、2012 年に「内分泌かく乱化学物質の科学の現状」と題する報告書を公開した。国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ(SAICM)では、「内分泌かく乱化学物質」を 2012 年に「新規の政策課題」に追加し、取組を強化している。経済協力開発機構(OECD)では、内分泌かく乱作用に関する試験・評価手法の開発・検討が進められている。我が国の EXTEND2010 は国際的にも広く認知されており、積極的に貢献していく必要がある。

EXTEND2010 の開始から 5 年が経過したことを受け、環境省では「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」及び関係する委員会による検討を経て、環境省としての対応の方向性を、「化学物質の内分泌かく乱作用への対応 -EXTEND2016-」としてとりまとめた。「環境行政の中で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、必要に応じて管理していくことを目標として、化学物質の内分泌かく乱作用の評価手法の確立と評価の実施を加速化することに力点を置く」という EXTEND2010 の基本理念を踏襲し、これをさらに着実的に推進させることを通じて、的確に対応を進めていきたいと考えている。

平成 28 年〇月 環境省環境保健部環境安全課

I これまでの取組

1. SPEED'98 及び ExTEND2005 における取組

環境庁では、平成 10 年 5 月に「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」を取りまとめ、内分泌かく乱作用の有無、強弱、メカニズム等を解明するため優先して調査研究を進めていく物質群として 67 物質をリストアップし(平成 12 年 11 月に 65 物質に修正)、①環境中での検出状況、野生生物等に係る実態調査の推進、②試験研究及び技術開発の推進、③環境リスク評価、環境リスク管理及び情報提供の推進及び④国際的なネットワーク強化の取組を進めた。

この成果を踏まえ、平成 17 年 3 月に「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-」を策定した。物質のリストアップを取りやめ、試験対象物質の選定や評価を環境中の検出状況や既存知見を踏まえて進めるといった修正を行い、①野生生物の観察、②環境中濃度の実態把握及びばく露の測定、③基盤的研究の推進、④影響評価、⑤リスク評価、⑥リスク管理及び⑦情報提供とリスクコミュニケーション等の推進を基本的な柱とした。

1.1 化学物質の環境実態調査

SPEED'98 では、平成 10 年度から 16 年度まで、水質、底質、土壌、大気の 4 媒体、生物(魚類、貝類、両生類、鳥類、ほ乳類)、室内空気及び食事試料を対象として調査を実施した。

一方、ExTEND2005 においては、化学物質環境実態調査(初期環境調査、詳細環境調査及び暴露量調査)の結果を活用することとした。

1.2 化学物質の内分泌かく乱作用に関する研究の推進

SPEED'98 では、課題を指定して複数の研究を行った他、野生生物の影響実態調査として海産の巻貝であるイボニシに関する研究を行った。その結果、イボニシのメスにオスの生殖器官が形成され発達する異常が我が国沿岸部で広範囲に認められ、環境中の有機スズ化合物であるトリブチルスズ、トリフェニルスズとの関連が見いだされた。

また、ヒト先天異常発生、出生性比、泌尿生殖器への影響及び精子形成状態等に関する疫学研究を実施した。出生性比については、特定の地域における明らかな変動は認められず、他の項目についても化学物質ばく露と異常との関連性を見いだすに至らなかった。

ExTEND2005 では、平成 17 年度より基盤的研究事業及び野生生物の生物学的知見研究事業として研究を行った。平成 18 年度以降は、新規課題については原則として研究分野を示した上で公募し、基盤的研究企画部会及び野生生物の生物学的知見研究検討部会(以下「両部会」という。)の審査に基づき採択した。継続課題についても、年度毎に両部会により研究成果の評価を行い、研究継続の是非等について判断した。

また、ExTEND2005 では平成 17 年度より「身近な野生生物の観察事業」として、子供たちによる地域レベルで継続的な野生生物観察を行った。

1.3 影響評価

SPEED'98 では、内分泌かく乱作用に関連する文献の検索・収集・信頼性評価を実施し、その結果に基づき試験対象物質を選定した。それらの物質について、メダカを用いたビテロゲニンアッセイ及びパーシャルライフサイクル試験、必要に応じてフルライフサイクル試験を実施した。その結果、試験を実施した 36 物質のうち、環境中の濃度を考慮した設定濃度で 4-ノニルフェノール(分岐型)と 4-*t*-オクチルフェノールでメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが強く推察され、また、ビスフェノール A と *o,p'*-DDT でもメダカに対し内分泌かく乱作用を有することが推察された。また、この 36 物質については、ラットを用いた改良 1 世代試験を実施したが、いずれの物質もヒト推定ばく露量を考慮した用量では明らかな内分泌かく乱作用は認められないと判断された。

ExTEND2005 では、試験法開発に関する事業と試験対象物質選定と評価に関する事業を実施した。この中では SPEED'98 と異なり、検討対象物質をあらかじめリストアップすることはせず、一般環境中における検出の状況及び内分泌かく乱作用に関連する情報について評価を行った上で、試験対象物質を選定することとした。

(1) 試験法開発

平成 17 年度より魚類、両生類及び無脊椎動物を対象とした試験法の開発を行った。

魚類については、21 日間スクリーニング試験が経済協力開発機構(OECD)においてテストガイドライン No.230 として 2009 年(平成 21 年)に採択されたほか、魚類の多世代にわたる試験法の開発を日米二国間で協力して進めた。

両生類については、アフリカツメガエル変態アッセイが OECD においてテストガイドライン No.231 として 2009 年(平成 21 年)に採択された。また、両生類パーシャルライフサイクル試験を開発し、OECD のプロジェクトとして採用された。

無脊椎動物については、オオミジンコ繁殖試験 TG211 に付属書(ANNEX)7 を追加する形の改定が OECD において 2008 年(平成 20 年)に採択された。このほか、日米二国間協力においてミジンコを用いた多世代試験法の検討を行った。

試験管内試験(*in vitro* 試験)については、魚類を用いた *in vitro* 試験による内分泌かく乱化学物質のスクリーニング法の検討を、英国、スウェーデンとともに OECD に提案し、共同で詳細レビュー報告書の作成を進めた。

(2) 試験対象物質選定と評価事業

平成 17~18 年度は、SPEED'98 の取組の延長として、その枠組みの下で試験管内試験(メダカエストロゲン受容体 β レポータージーン試験、メダカアンドロゲン受容体レポーター

ジーン試験及びメダカ甲状腺ホルモン受容体結合試験)等を実施した。

平成 19 年度からは、ExTEND2005 の枠組みの下で、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価の流れ」に従って試験対象物質選定と評価事業を進めた。

1.4 リスク評価及びリスク管理

試験対象物質の選定とそれを対象とする影響評価の進捗が十分でなかったため、化学物質の内分泌かく乱作用を含むリスク評価は実施されず、それを受けたリスク管理の対象とされる化学物質の特定には至らなかった。

1.5 情報提供とリスクコミュニケーション等の推進

(1)国際シンポジウム

平成 10 年度より諸外国政府、国際機関等の参加を得て、内分泌かく乱化学物質に関する国際シンポジウムを開催しており、ExTEND2005 においても引き続き開催した。平成 18 年度から平成 20 年度までは、「小児等の環境保健に関するシンポジウム」と合同で開催した。このシンポジウムは一般向けプログラム及び専門家向けプログラムで構成され、国内外の最先端の研究、取組についての情報共有、意見交換を行った。

(2)ウェブページの作成

平成 17 年度より、ウェブページ「化学物質の内分泌かく乱作用に関する情報提供サイト」を通じて、主に一般市民を対象として化学物質の内分泌かく乱作用に関する正確でわかりやすい情報の提供を行ってきた。健康・化学物質に関連するニュースの掲載や、化学物質の内分泌かく乱作用に関する資料や参考文献等を紹介し、リンクを掲載した。

1.6 国際的な協力

環境省では、国際機関への協力として、経済協力開発機構(OECD)に対して新たな試験法の提案及び試験結果等の提供を行うとともに、世界保健機関(WHO)に対して環境省における取組状況、試験結果等に関する情報提供を行った。

また、平成 11 年 3 月の日英両国の環境大臣による合意に基づき、平成 12 年より日英共同研究が開始された。この中では、4 つのテーマを設定し、両国の研究者によって研究が推進された。加えて、平成 16 年 1 月に開催された第 12 回日米合同企画調整委員会において、日米二国間協力事業が実施されることとなり、生態影響評価に関する情報交換、魚類、両生類及び無脊椎動物の生殖・繁殖への影響を評価する試験法の共同開発などが行われた。これらの二国間事業は現在まで続いている。

2. EXTEND2010 における取組

環境省では、平成 22 年 7 月に「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 -

EXTEND2010-」を策定した。ExTEND2005 の枠組みのうち踏襲すべきものは引き続き採用しつつ、所要の改善を加えた上で、向こう 5 年間程度を見据えた新たなプログラムとして構築したもので、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て、評価手法の確立と評価の実施を加速化することをねらいとした。

EXTEND2010 は以下の構成で進めた(図 1)。

- ① 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の推進
- ② 試験法の開発及び評価の枠組みの確立
- ③ 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価
- ④ 作用・影響評価の実施
- ⑤ リスク評価及びリスク管理
- ⑥ 情報提供等の推進
- ⑦ 国際協力の推進

EXTEND2010 の実施にあたり、化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会を設置するとともに、その下に 3 つの検討部会(基盤的研究企画評価検討部会、野生生物の生物学的知見検討部会及び作用・影響評価検討部会)を設置し、各年度の事業の進め方及び調査研究の結果の評価等について検討いただいた。(図 2)

図1 EXTEND2010 における取組の概念図

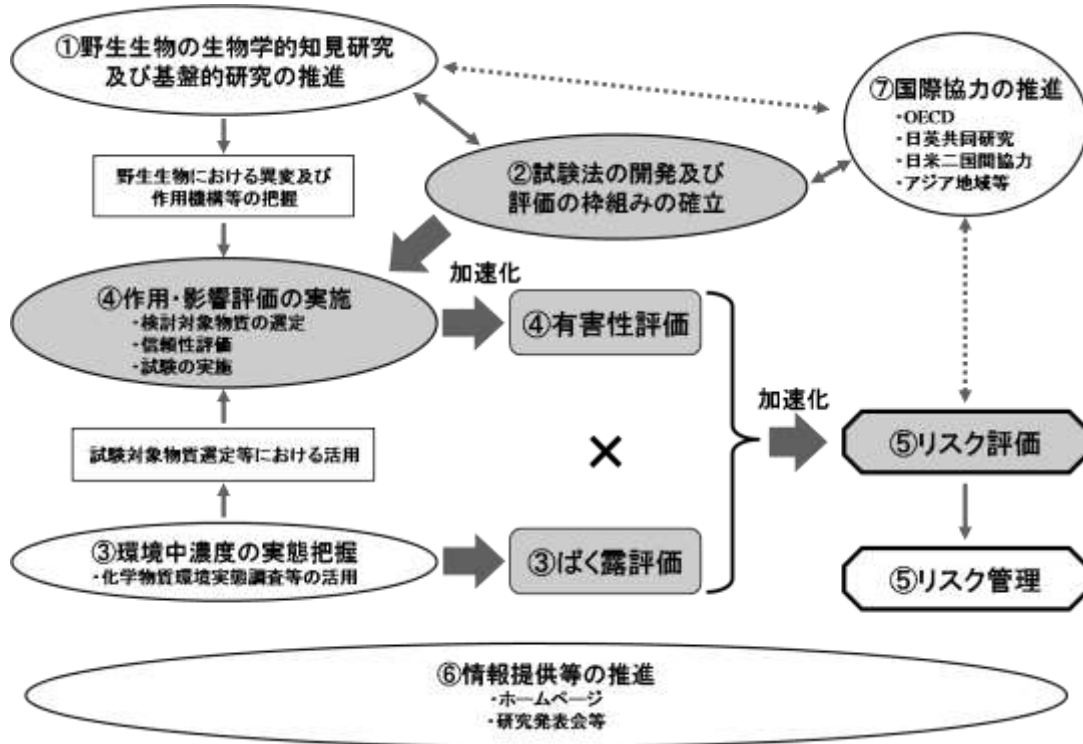
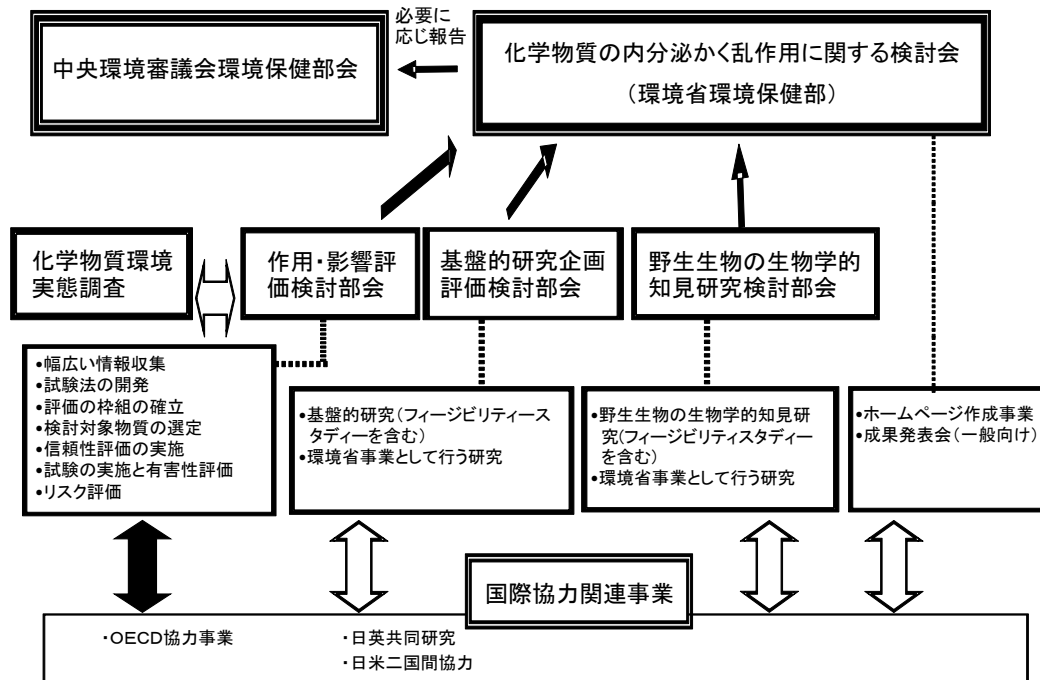


図2 EXTEND2010 における取組体制



2.1 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の推進

ExTEND2005 における枠組みを基本的に踏襲し、研究課題を公募し、有識者により構成される野生生物の生物学的知見研究検討部会及び基盤的研究企画評価検討部会により課題の採択及び研究成果の評価を行った。

一方で、より行政施策への活用に適した研究成果を得ることができるよう、

- ・環境リスク評価の進展に寄与し得る研究課題を優先的に選定する
- ・必要に応じて「指定研究」の形で課題を設定する

等の見直しを行うとともに、その成果についてはセミナー等を通じて公表した。

(1) 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の実施状況(平成 27 年度まで)

平成 22 年度から開始された EXTEND2010 においては、新規課題の公募に対して合計 56 課題の応募があり、そのうち 13 課題がフィージビリティースタディーとして採択された。このうち野生生物の生物学的知見研究 3 課題、化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究 7 課題の合計 10 課題が次年度以降も継続して採択された。

ExTEND2005 から継続した 10 課題を含み、野生生物の生物学的知見研究 6 課題、化学物質の内分泌かく乱作用に関する基盤的研究 12 課題、フィージビリティースタディー 3 課題及びその他の関連研究 3 課題の合計 24 課題について、研究が実施された(フィージビリティースタディーとして 2 課題が実施中。1 課題はフィージビリティースタディーで終了。1 課題はその他の関連研究として採択した)。

(2) 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究等の主な成果

① 野生生物の生物学的知見研究課題の主な成果の概要

- ・東京湾沿岸域及び九州北部沿岸域において、環境水を採集し、エストロゲン様作用を持つ化学物質を測定したところ、各地においてエストロゲン様化学物質が検出された。検出された主な化学物質はノニルフェノールであったが、女性ホルモン作用強度に影響を及ぼす主な物質は、女性ホルモンの一種であるエストロンであった。下水処理施設は環境水が示すエストロゲン様作用の発生源の一つであり、その主成分はヒト由来の女性ホルモンであることを示していた。
- ・野生ラットを全国から採集し、蓄積した環境化学物質を分析したところ、多環芳香族炭化水素、医薬品及び生活関連化学物質、ネオニコチノイド系農薬などについては、代謝の速さから肝臓における蓄積は認められなかった。一方で、有機塩素系化合物及び金属については蓄積が認められた。安定同位体分析を行ったところ、そのばく露源が地域により異なる可能性が示された。

② 基盤的研究課題の主な成果の概要

- ・甲状腺ホルモン応答性レポータートランスジェニックアフリカツメガエル幼生を用い、甲状腺ホルモンかく乱作用が疑われる化学物質をレポーター活性により個体レベルで簡便かつ定量的に評価するプロトコルを開発した。アゴニストやアンタゴニストの評価に最適なプロトコルの条件(ばく露期間、対照コントロールや処理個体数等)を整備した。

- ・多動症モデル動物(CIN85 欠損マウス)や甲状腺機能低下症ラット(*rdw* ラット)を用いた解析により、行動量の増減は黒質—線条体系におけるドーパミンシグナルの変動が原因であることが判明した。ラットを用いた実験から、低用量の水酸化ポリ塩化ビフェニル(OH-PCB)ばく露はこの黒質—線条体系におけるドーパミンシグナルの増強を介して多動性をもたらすことがわかった。この物質のばく露が多動症の発症原因の可能性の一つであることを強く示唆していた。

③ その他の関連研究課題の主な成果の概要

- ・幼若ホルモン作用を示す化学物質を、Two-hybrid 法を用いて *in vitro* で迅速にスクリーニングする手法を確立した。この手法を用いることによって新規の幼若ホルモン作用を持つ化学物質ジオフェノランを同定した。Two-hybrid 法に頼らないレポーターアッセイ系の構築を検討し、コクヌストモドキの幼若ホルモン応答配列を使用することで良好な結果を得ることができた。日長条件操作による幼若ホルモンばく露を必要としないオス誘導系を確立するとともに、ミジンコ類における幼若ホルモン受容体を甲殻類で初めて同定した。
- ・野生生物への臭素系難燃剤(ポリ臭化ジフェニルエーテル類(PBDEs)及びヘキサ臭化シクロドデカン類(HBCDs))やポリ塩化ビフェニル類(PCBs)の蓄積状況を把握することを目的として、鳥類(カワウ)、陸棲高等動物(ハクビシン、ホンダタヌキ、アライグマ)及び海棲高等動物(スナメリ)の体内濃度を測定した。その結果、年齢蓄積性や生物濃縮性が認められ、繁殖リスクが懸念されることや甲状腺ホルモン介在の脳神経系への影響が危惧されることを指摘した。

2.2 評価の枠組みの確立及び試験法の開発

2.2.1 評価の枠組みの概要

EXTEND2010では、環境行政の中で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、必要に応じて管理していくことを目標として、化学物質の内分泌かく乱作用の評価手法の確立と評価の実施を加速化することを基本理念としており、ExTEND2005で進めてきた試験法開発等の成果を引き継ぎ、生態影響に対する取組みに注力した。

OECDテストガイドラインプログラムなどで試験・評価手法の確立が進んでいるものとして、試験・評価の対象生物種は水生生物(魚類、両生類及び無脊椎動物)とし、内分泌かく乱作用に伴う以下の影響を評価対象とした。

- ・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
- 内分泌かく乱化学物質の生態リスクの評価に向けて、内分泌系に対する作用の有無及び

有害な影響の有無や程度の両面についての確認を行うこととし、これらの確認に必要な生態影響試験を含む２段階の試験・評価の体系を構築した。

試験及び評価の対象物質の選定に当たっては、環境リスク評価を行う観点から、化学物質のばく露と作用の双方に着目することとした。我が国の環境中で存在が確認された物質等を試験・評価のための母集団とし、既存知見をもとに内分泌かく乱作用との関連性が考えられる物質を試験及び評価の対象とした。

試験に使用する動物数を減らしつつ、限られた資源の下で効率的に評価を進めるため、既存知見を踏まえて試験項目を絞り込むとともに、試験管内試験(*in vitro* 試験)を先に実施し、その結果等を踏まえて生物試験を優先的に実施すべき物質を抽出することとした。

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を図 3 に示した。

2.2.2 評価対象物質選定のための母集団の設定

ExTEND2005の考え方を引き継ぎ、我が国の環境中において存在が確認された物質を、試験・評価の実施のための母集団とすることとした。当初より対象としていた化学物質環境実態調査に加え、23年度より公共用水域水質測定及び要調査項目存在状況調査、25年度より農薬残留対策総合調査等の環境調査により検出された物質を母集団に加えた。さらに、27年度からは化学物質排出把握管理促進法（化管法）の第一種指定化学物質のPRTRデータも参照した。このほか、過去に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も母集団に加えた。

2.2.3 既存知見の信頼性評価による対象物質の絞り込み

キーワードを設定して文献検索を行い、当該物質を対象とした動物試験、試験管内試験及び疫学調査に関する文献、報告等を入手した。得られた知見の信頼性評価においては、内分泌かく乱化学物質を「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」とする見解を前提とした。「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」及び「内分泌かく乱作用との関連の有無」に基づき、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、「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」とするか否かについてとりまとめた。

2.2.4 ２段階の試験・評価の枠組みの構築

(1) ２段階の枠組みの基本的な考え方

内分泌かく乱作用に関する作用・影響評価の実施のため、「内分泌かく乱物質の試験・評価のための OECD Conceptual Framework」及び米国の内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム（EDSP）の双方を参考としながら、以下に示す２段階の試験・評価の枠組み

を構築した。

①第1段階

- ・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段階試験群を構成した。
- ・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物質」とされた物質を、試験対象の候補とした。
- ・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こととした。

②第2段階

- ・内分泌かく乱作用による有害性を確認するため、長期間のばく露による生物試験により、第2段階試験群を構成した。
- ・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こととした。

(2) 試験法の選定

本枠組みでは、OECDにおいてテストガイドライン化された試験法を優先して採用することとし、未確立の試験法についてはEXTEND2010の下で開発を進めた。本枠組みの下で一貫した評価を実施するため、同一の生物種を用いて試験を実施することとし、生物試験と基本的には同じ生物種の受容体を試験管内試験で用いることとした（試験動物は、魚類(メダカ)、無脊椎動物類(オオミジンコ)及び両生類(アフリカツメガエル又はニシツメガエル)）。

第1段階における試験管内試験としては、受容体結合のみならずその後の転写活性化が確認できるレポータージーン試験を採用した。第1段階における生物試験としては、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の検出のため、魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を用いることとした(メダカを用いた魚類21日間スクリーニング試験(TG230)に関する既存知見が得られた場合は、参照することとする)。

(3) 試験及び評価の実施手順

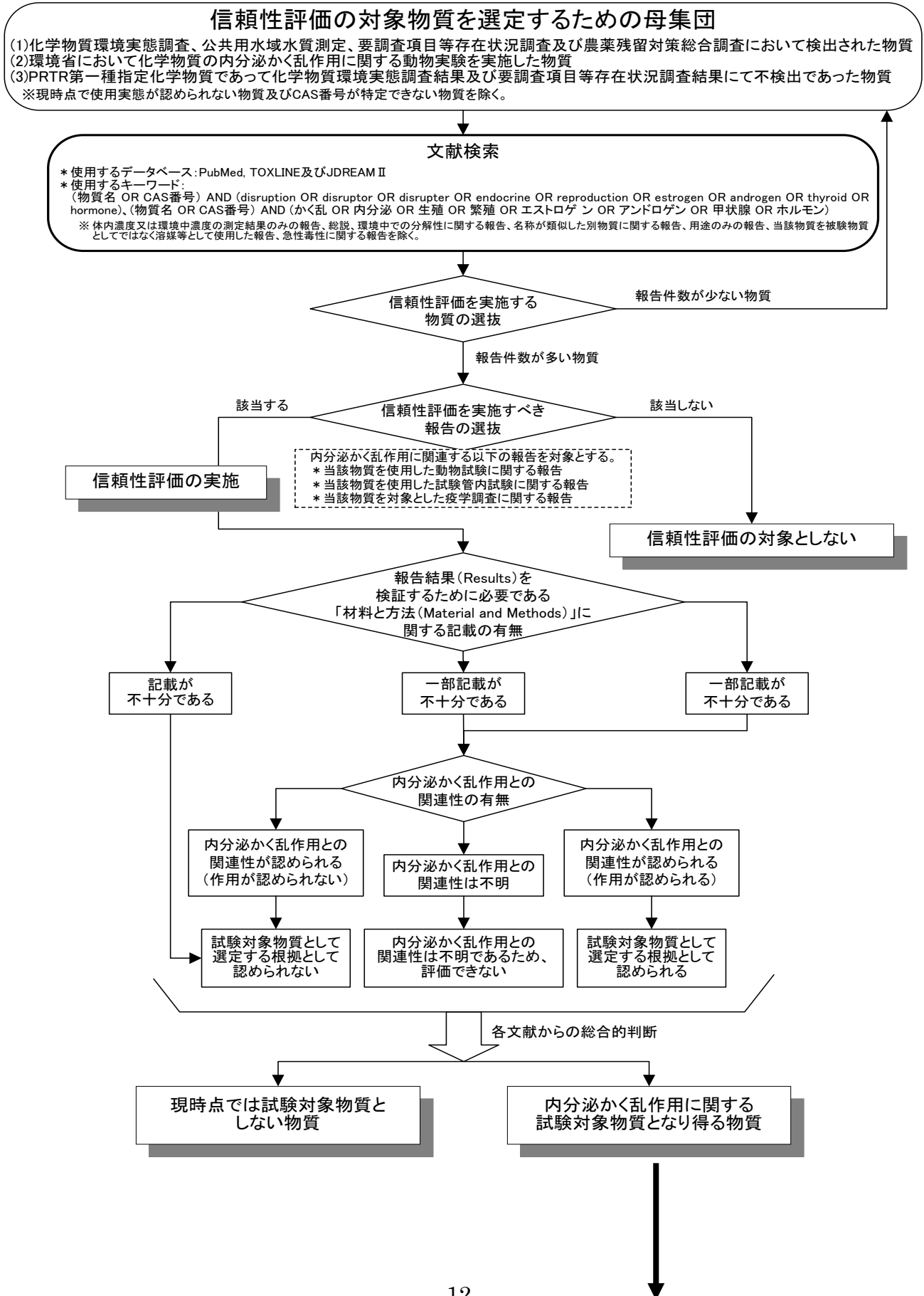
第1段階における試験及び評価については、画一的にデータを取得して網羅的な評価を行うのではなく、既存知見を活用しつつ効率的に評価を進めるため、信頼性評価によって得られた既存知見を活用しながら、以下の手順で実施することとした。

- ① 信頼性評価において確認された既存知見を以下の観点から整理し、第1段階評価を実施するに当たり、必要な情報がどの程度すでに得られているかを確認する。
 - 内分泌かく乱作用の可能性が疑われている内分泌系の項目は何か
 - 第1段階で採用する試験管内試験に相当する情報はるか
 - 第1段階で採用する生物試験に相当する情報はるか
- ② 上記の既存知見の整理結果に基づき、次のように試験を行う。
 - (i) 評価すべき内分泌系の項目を選定

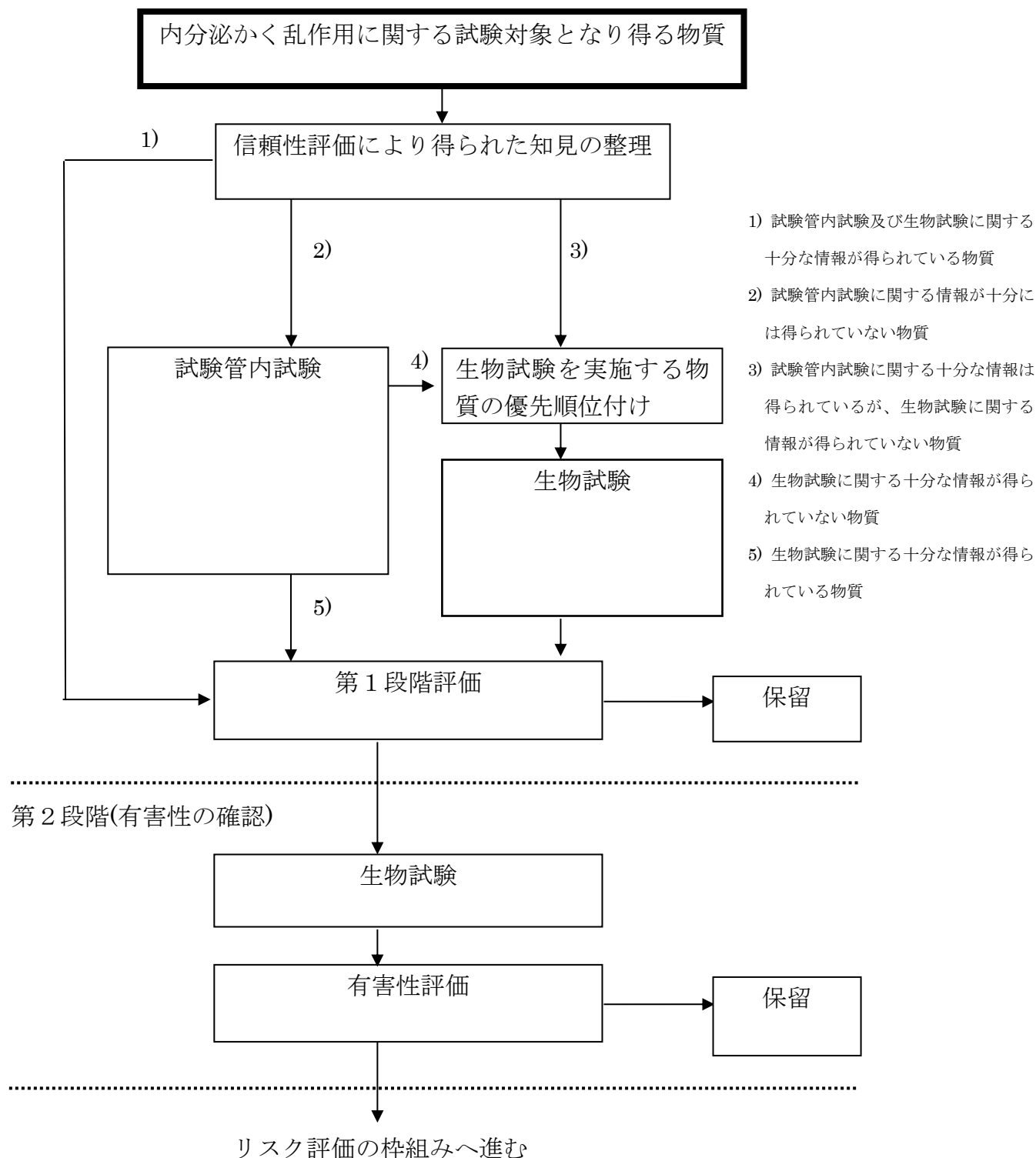
- (ii)選定された項目について、十分な試験管内試験の情報が得られていない物質については、試験管内試験を実施
 - (iii)選定された項目について、十分な生物試験の情報が得られていない物質については、既存の知見、試験管内試験の結果、環境中での検出状況等の情報を勘案し、優先順位が高いと考えられる物質から生物試験を実施
- ③ 必要な試験管内試験及び生物試験の情報が得られた物質について、第1段階評価を実施する。

第2段階における試験及び評価の実施手順については、活用すべき試験法の開発の状況、第1段階の試験・評価における知見の集積の状況等を踏まえて、具体的に検討することとした。

図3 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)



2.2.5 試験法の開発

(1) 魚類の試験法

① 魚類短期繁殖試験(OECD TG229)

本試験は、ファットヘッドミノーを試験生物として用いる化学物質のエストロゲン、アンドロゲン、抗エストロゲン様作用及びアロマターゼ阻害作用に加えて、視床下部一下垂体一生殖腺軸への影響、化学物質の内分泌かく乱作用による繁殖行動、卵質や精子形成への影響等を検出する試験として開発された。ExTEND2005では魚類21日間スクリーニング試験(TG230)の開発に貢献したが、繁殖に対する影響も検出しうることから、EXTEND2010では第1段階において基本的にはTG229を実施することとし、メダカを用いる場合の試験条件の検討を行った。OECDでは、平成24年に我が国の提案に基づきメダカの試験条件を盛り込む形で、TG229の改定が行われた。

② メダカ抗アンドロゲン作用検出試験(仮称・開発中)

魚類短期繁殖試験では抗アンドロゲン作用の検出が困難であるため、EXTEND2010の第1段階において同作用を検出するための試験法の開発を行った。本試験は、オスの二次性徴として形成される臀びれに乳頭状突起を主要なエンドポイントとして、試験物質のメダカに対する抗アンドロゲン作用の有無等を調べるものである。試験法に関わる課題を整理し、供試生物数、試験期間、供試するメダカの週齢等、試験法の標準化に向けた検討を進め、平成27年にはOECDに対し新規プロジェクトとして提案した。

③ メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240)

本試験は、化学物質の母体から卵への移行等に伴う次世代あるいは次世代から次々世代への影響を調べることを目的として、メダカを親世代(F0)から孫世代(F2)のふ化まで複数の世代を通して化学物質にばく露し、各ステージ(発育段階)において、生存、成長、発達及び繁殖に対する有害性を調べることにより、内分泌かく乱作用(エストロゲン、抗エストロゲン、アンドロゲン、抗アンドロゲン様作用、アロマターゼ阻害作用及び視床下部一下垂体一生殖腺軸への影響等)を含む化学物質の魚類に対する影響(潜在的な個体群レベルの影響)を評価するものである。

OECDでは、「メダカライフサイクル試験／多世代試験」の検討として位置付けられ、EXTEND2010の第2段階生物試験として用いることを想定して米国との協力の下で開発を進めた。平成26年に日米共同でメダカ拡張一世代繁殖試験(Medaka Extended One Generation Reproduction Test(MEOGRT))のドラフトをOECDに提出した。これは27年に採択され、テストガイドライン No.240として公開された。これにより、メダカを用いた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を検出するための第1段階及び第2段階の試験法が揃ったことになる。

(2) 両生類の試験法開発

○ 幼生期両生類成長発達試験(OECD TG 241)

本試験は、アフリカツメガエルを主たる試験生物として、両生類の変態(視床下部一下垂体-甲状腺軸)、生殖及び成長等への影響を評価する試験であり、EXTEND2010では、甲状腺ホルモン作用によって生ずる有害な影響を確認するための第2段階試験として位置付けている。日米二国間で当初は両生類のライフサイクル試験の確立を目指した開発を進め、平成26年には日米共同で幼生期両生類成長発達試験(Larval Amphibian Growth and Development Assay (LAGDA))のドラフトをOECDに提出した。これは27年に採択され、テストガイドライン No.241 として公開された。

(3) 無脊椎動物の試験法開発

① ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験(開発中)

本試験は、オオミジンコの抱卵個体を試験生物として、幼若ホルモン様作用の有無を検出する試験であり、第1段階の生物試験として確立することを目指している。試験法の妥当性及び有効性等を検証するとともに、試験法の標準化に向けた検討を行った。平成27年には、OECDに対し新規プロジェクトとして提案した。

② ミジンコ脱皮ホルモン(スクリーニング)試験(開発中)

本試験も同様に第1段階の生物試験として確立することを目指すものであり、基本的な試験デザイン(試験期間、試験生物、エンドポイントなど)の検討を始めた段階である。ミジンコは昆虫同様に脱皮を繰り返して成長することから、一定期間における脱皮回数をエンドポイントとして、化学物質の脱皮ホルモン(様)作用を検出する方法を検討した。

③ ミジンコ多世代試験(開発中)

本試験は、化学物質の影響を母体中(親ミジンコの体内)で受けた次世代のミジンコの産仔能力をエンドポイントとして、物質が個体群へ与える影響を検出する試験である。本試験法の妥当性や有効性、多世代影響の判定方法に関する検討等を行った。

図3. 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)

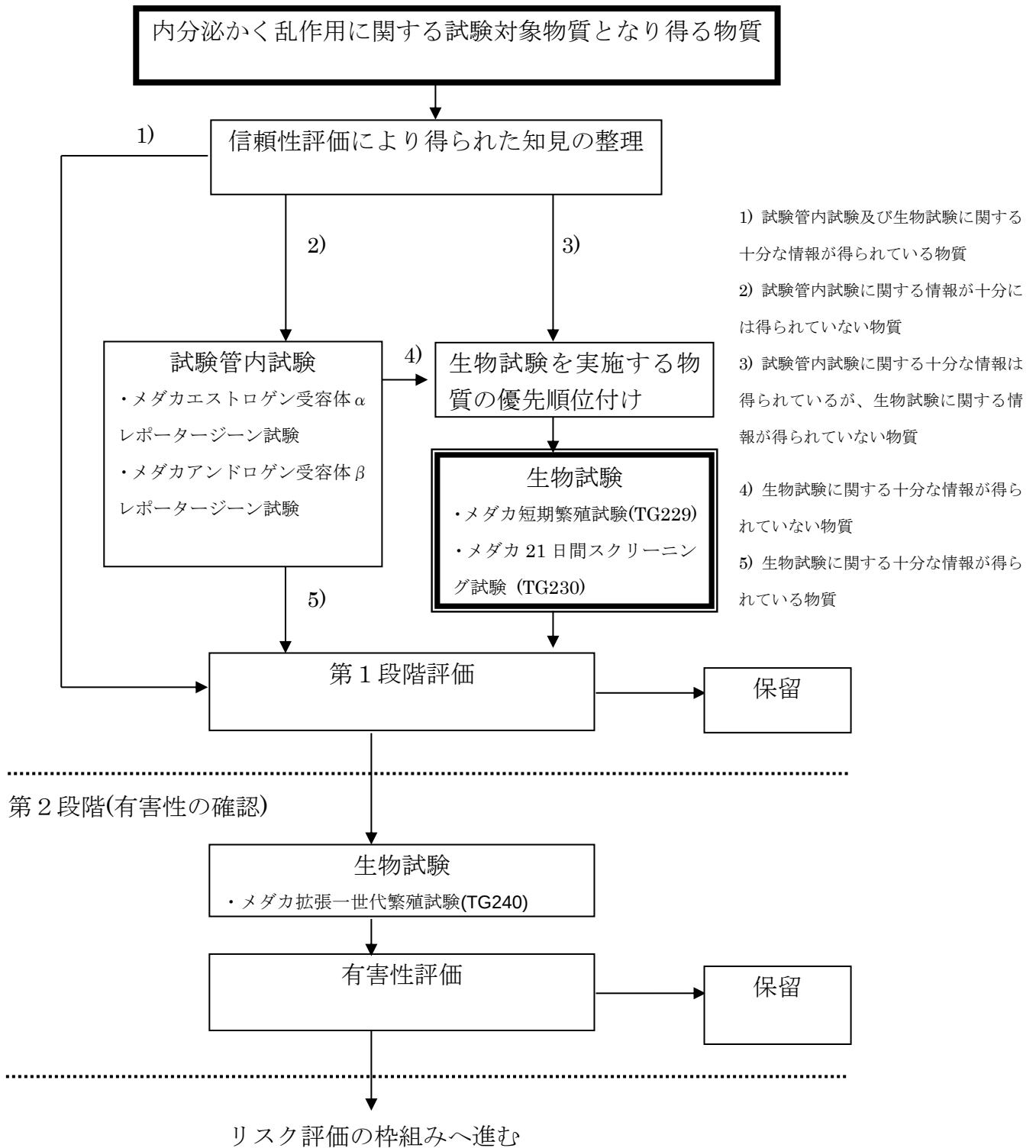


図3. 2 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
生殖に及ぼす影響
(抗アンドロゲン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)

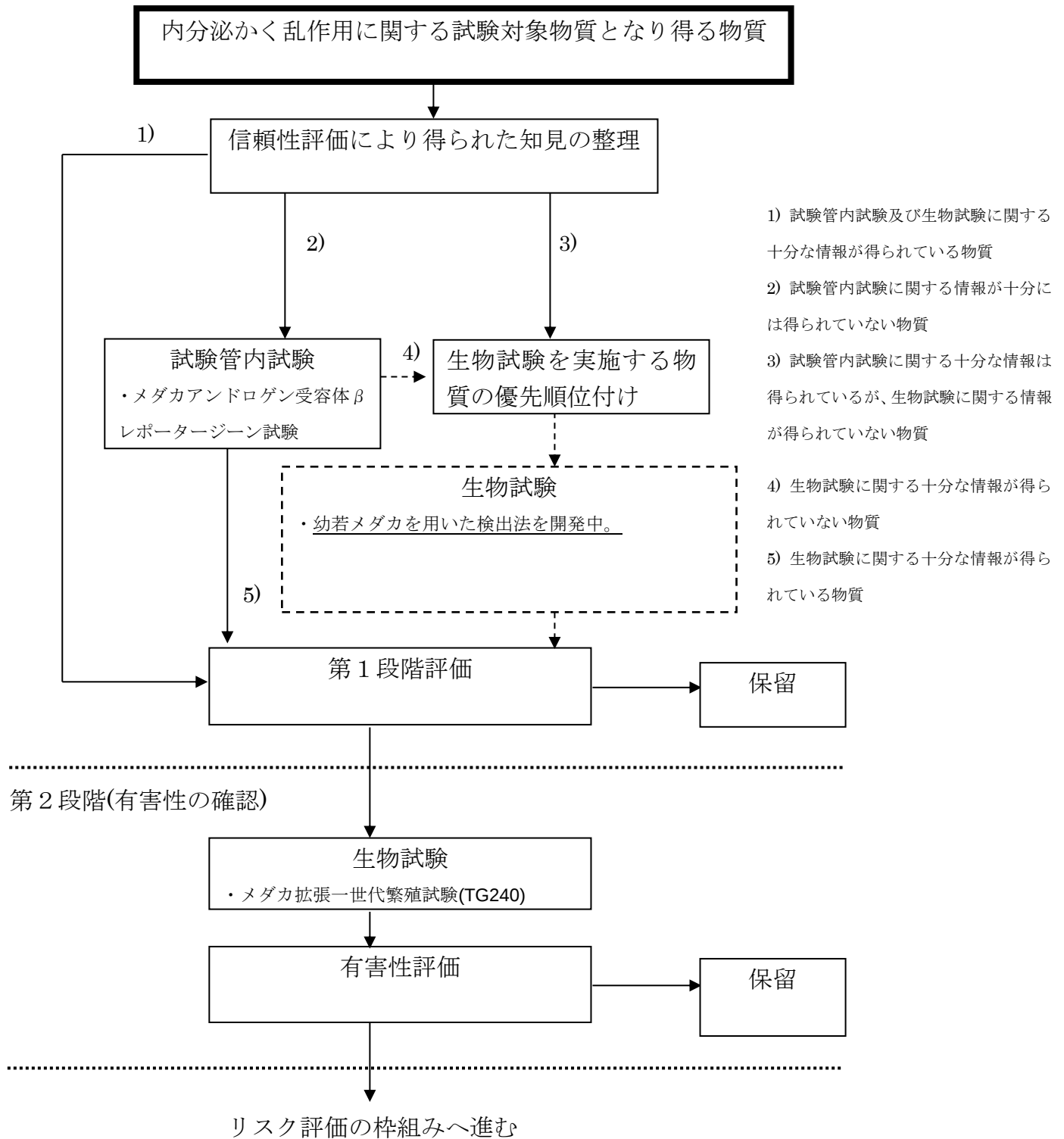


図 3. 3 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
甲状腺に及ぼす影響

(甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、等)

第 1 段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)

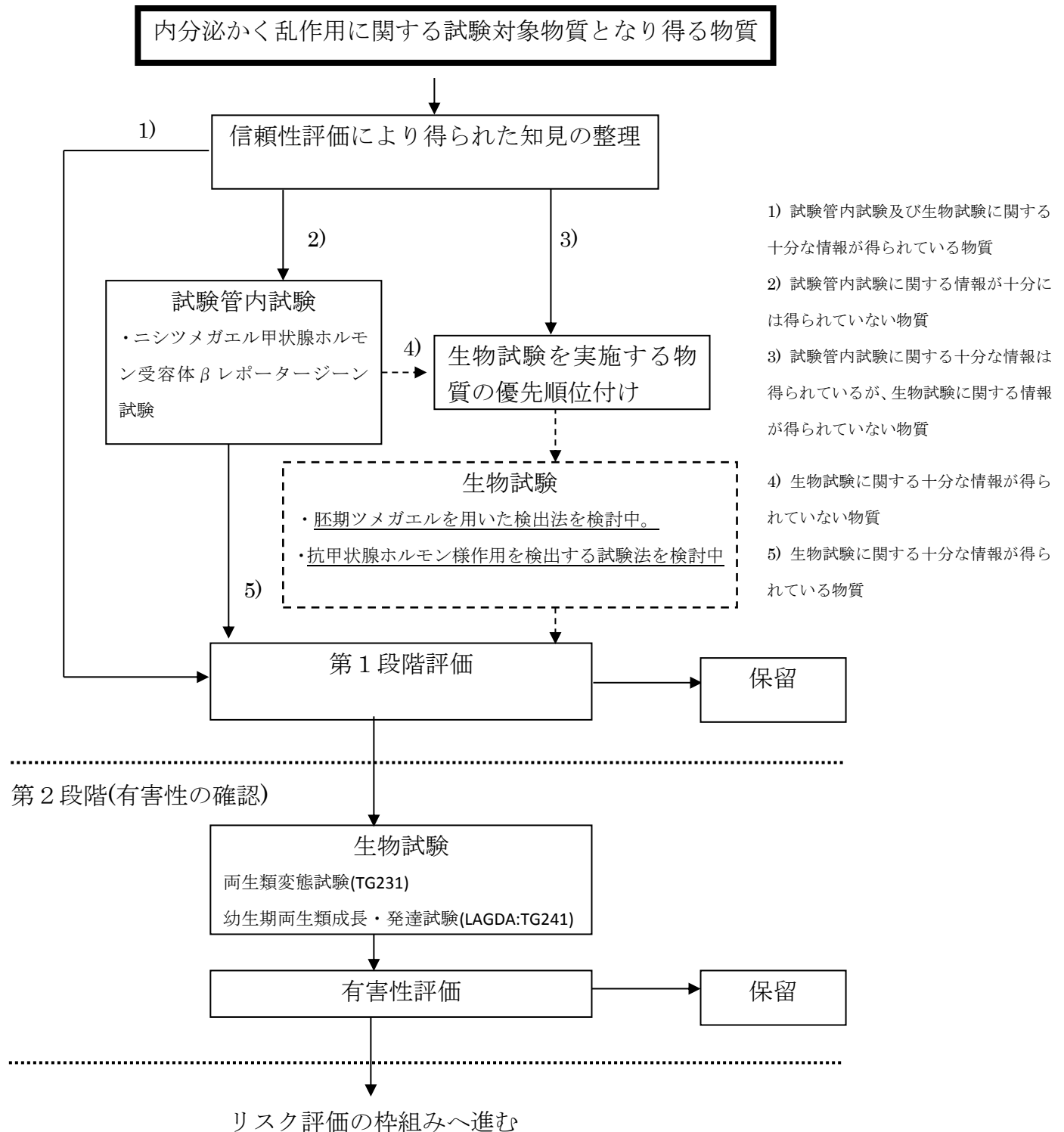


図3. 4 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
成長に及ぼす影響

(幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)

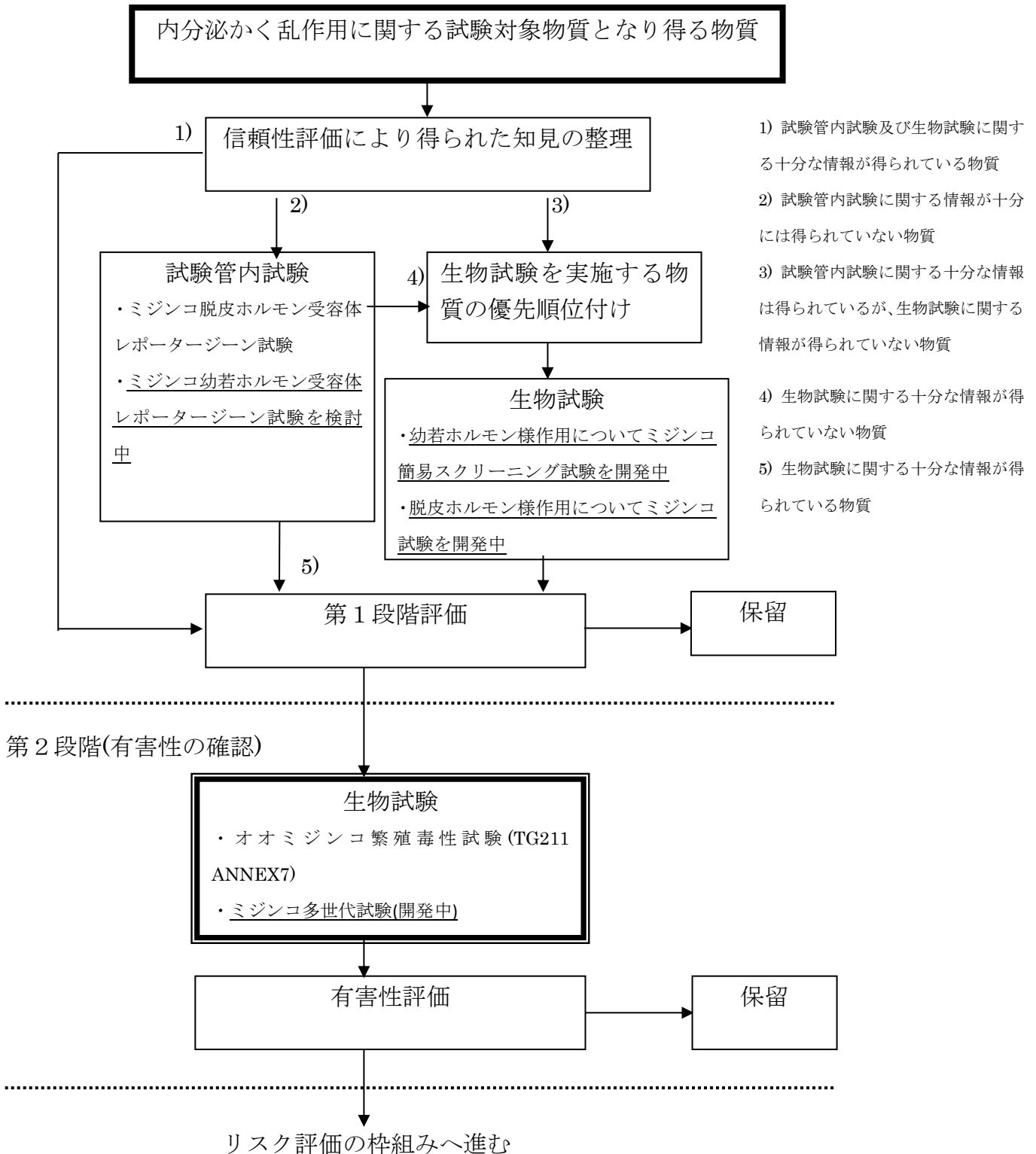


表 1 EXTEND2010 における試験法開発の進捗状況

区分 検出可能な作用	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	◎メダカ短期繁殖試験(OECD TG229) ◎21 日間魚類試験(OECD TG230)	◎メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)
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	◎メダカ短期繁殖試験(OECD TG229) ◎21 日間魚類試験(OECD TG230)	◎メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)
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(再現 性に関し、再検証中)	○メダカ抗アンドロゲン作用検出試験(仮称)	◎メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)
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	▽胚期ツメガエル甲状腺シグナリング試験 (XETA)(XETA では抗甲状腺ホルモン様作用 が検出できないため、別途試験法を検討中)	◎両生類変態試験(OECD TG231) ◎幼生期両生類成長・発達試験(LAGDA, OECD TG241)
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簡易スクリーニン グ試験	◎オオミジンコ繁殖毒性試験(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試験	◎オオミジンコ繁殖毒性試験(OECD TG211) △ミジンコ多世代試験

注：◎開発済み、○開発中(完成間近)、△開発中、▽検討中

2.3 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価

EXTEND2010 では、ExTEND2005 に引き続き化学物質環境実態調査等の調査結果を活用し、環境中濃度の実態把握を行った。平成 22 年度より化学物質環境実態調査に対して 20 物質の調査を要望し、これまでに 11 物質の調査結果を得た。そのうち 7 物質(ベンゾフェノン、4-(ジメチルベンジル)フェノール、4-*tert*-オクチルフェノール、ビスフェノール A、酢酸クロルマジノン、プロピルパラベン、4-ノニルフェノール(分岐型))が水質調査において検出された。

2.4 作用・影響評価の実施

(1)信頼性評価の実施状況について(平成 27 年 10 月まで)

EXTEND2010 では、「5 年間で 100 物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う」という目標を設定していたが、これまでに 132 物質を信頼性評価の対象物質として選定し、この目標を超過達成した。そのうち、102 物質については信頼性評価を完了させ、うち 64 物質について「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質」とし、38 物質について「現時点では試験対象物質としない物質」とした。

(2).第 1 段階生物試験の実施状況について(平成 27 年 10 月まで)

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」とした 64 物質のうち、43 物質について 117 の第 1 段階試験管内試験を実施した。その結果として、24 物質について陽性の結果が、19 物質について陰性の結果が得られた。なお、64 物質のうち、21 物質は、第 1 段階試験管内試験では確認できないメカニズムが想定された物質であり、その取り扱いについては継続して検討を行うこととした。

第 1 段階試験管内試験の結果として陽性と考えられた 24 物質のうち、10 物質について第 1 段階生物試験としてメダカを用いた魚類短期繁殖試験(修正 TG229)を実施した。その結果として、5 物質(エストロン、4-*t*-オクチルフェノール、4-ノニルフェノール(分岐型)、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、4-*t*-ペンチルフェノール)について、雄肝臓中のビテロゲニン濃度の上昇が認められ、エストロゲン様作用を有すると想定された。8 物質(エストロン、シアナジン、1-ナフトール、4-ノニルフェノール(分岐型)、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、フェニトイン、4-*t*-ペンチルフェノール、りん酸トリフェニル)については、メダカの産卵数の減少が認められた。

2.5 リスク評価及びリスク管理

影響評価の進捗に注力し、試験法開発は大きく進展したが、化学物質の内分泌かく乱作用を含むリスク評価を行うには至らず、それを受けたリスク管理の対象とされる化学

物質の特定されていない。

2.6 情報提供等の推進

(1) ウェブページによる情報提供

化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討内容については、以下のウェブページにおいて公開した。http://www.env.go.jp/chemi/risk_assessment.html

英語版：<http://www.env.go.jp/en/chemi/index.html>

(2) 公開セミナーの開催

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー」は、これまでに実施してきた化学物質の内分泌かく乱作用に関する調査研究の成果等について、専門家や市民の方々に広く情報提供することを目的として、平成 22 年度より開催してきた。開催報告及び講演資料については、ウェブページ(下記 URL 参照)で公開した。

<http://www.env.go.jp/chemi/end/extend2010/seminar.html>

2.7 国際協力の推進

(1) 経済協力開発機構(OECD)

ExTEND2005 に続き、OECD テストガイドラインプログラムにおいて、化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法の開発を国際協力の下で進めた。魚類短期繁殖試験(OECD TG229)については、メダカの試験条件を記述するよう OECD に改定を提案し、採択された。米国と共同で提案したメダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT)及び幼生期両生類成長発達試験(LAGDA)は、それぞれ新テストガイドライン No.240 及び 241 として採択された。フランスが提案した胚期ツメガエル甲状腺シグナリングアッセイ(XETA)については、国際的なリングテストに参加した。平成 27 年には、EXTEND2010 の下で開発してきたメダカ抗アンドロゲン作用検出試験(仮称)及びミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験(仮称)を、OECD に対し新規プロジェクトとして提案した。

(2) 化学物質の内分泌かく乱作用に関する日英共同研究

平成 11 年 3 月の G8 環境大臣会合における日英両国間の合意に基づき、日英共同研究事業が開始された。EXTEND2010 の下では、22 年度に 5 年間の延長が合意された第三期共同研究事業が実施された。本事業は 4 つのコアプロジェクトにより構成され、年 1 回の共同研究ワークショップ等を通じ日英の研究者による密接な連携の下で研究が進められ、試験法開発、作用・影響評価等にとって有用な成果が得られた。平成 27 年には第四期共同研究の実施について日英間の合意文書に署名し、研究を実施している。

(3)化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間協力

平成16年1月に開催された第12回日米合同企画調整委員会において、化学物質の内分泌かく乱作用問題に関して日米二国間の協力を進めることが合意された。

日米二国間協力では、主に魚類、両生類及び無脊椎動物の生殖・繁殖影響を評価する試験について、試験法や試験条件等の技術的課題について検討を行い、さらに日米共同で研究や検証試験等を実施することにより、試験法のOECDでのテストガイドライン化に向けた取組を進めた。併せて、日米それぞれの評価事業に関する情報交換を行った。

2.8 まとめ

EXTEND2010では、評価手法の確立と評価の実施を加速化することをねらいとして、「②試験法の開発及び評価の枠組みの確立」及び「④作用・影響評価の実施」を重点的に進めた。

「評価の枠組みの確立」については、限られた資源の中で効率よく試験・評価を進める観点から、ExTEND2005において着手した物質選定及び既存知見の信頼性評価の手順をより具体化するとともに、試験管内試験と生物試験の組合せによる2段階の試験・評価の枠組みを構築した。試験管内試験と短期生物試験により構成されスクリーニングを目的とする第1段階、長期生物試験を通じて悪影響の検出を目的とする第2段階という考え方は、後述する米国のスクリーニングプログラムとも共通するものである。

「試験法の開発」については、ExTEND2005における検討を受け継ぎ、上記枠組みの下で必要となる試験法の開発を進めた。第1段階で用いる魚類短期繁殖試験におけるメダカの試験条件を確立するとともに、第2段階で用いるべきメダカ拡張世代繁殖試験及び幼生期両生類成長発達試験を完成させた。併せて、上記2段階の試験・評価の枠組みにおいて必要となる、魚類、両生類又は無脊椎動物を用いた試験法の開発を進めている。

「作用・影響評価の実施」については、環境中で検出された物質を中心として既存知見の信頼性評価を進め、EXTEND2010策定時の「5年間で100物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う」とする目標を達成した。信頼性評価に基づき選定された「内分泌かく乱作用に係る試験対象となりうる物質」を対象として、第1段階評価のための試験管内試験と短期生物試験を進めた。試験の結果は検討部会による審議の上で、順次公開した。このような試験データの集積を進めつつ、第1段階評価の実施方法を検討した。

これらの実施に当たり、「国際協力の推進」は重要な役割を果たした。第3期日英共同研究では、試験法開発、作用・影響評価等にとって有用な知見が得られ、27年度には第4期共同研究に着手した。日米二国間協力では、上述のメダカ及び幼生期両生類の試験

法を完成させるなど、試験法開発を共同で行った。これらの二国間協力事業は、行政対応の実情に関する情報交換にも有益であった。OECDについては、日米で開発した2試験法を共同提出し(いずれも新テストガイドラインとして採択)、2つの短期生物試験を新規提案するなど、積極的に参加してきた。

以上のように、EXTEND2010において試験評価手法の構築が進み、第1段階試験を中心に作用・影響評価が進展した。しかし、試験評価手法の確立に時間を要したことにより、第1段階評価の実施及び第2段階試験の着手には至らなかった。結果として「リスク評価及びリスク管理」の段階には到達しなかったが、EXTEND2010の実施を通じ、これに向けて大幅に歩を進めることができた。

Ⅱ 国際的な動向

1. 世界保健機関(WHO)

2002 年に、国際化学物質安全性計画(IPCS)、世界保健機関、国際労働機関(ILO)及び国連環境計画(UNEP)の連名で、内分泌かく乱物質に関する世界規模の包括的な科学文献レビューの報告書「Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors(内分泌かく乱物質の科学的現状に関する地球規模の評価)」を公表した。この中で、内分泌かく乱物質は「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」と定義された。

2012 年に、世界保健機関は、内分泌かく乱化学物質が子どもの健康に与える影響に関する科学文献レビューの報告書「Endocrine disruptors and child health - Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health(日本語訳：内分泌かく乱物質と子どもの健康－内分泌かく乱物質が子どもの健康に及ぼしうる発達初期影響)」を公表した。

2013 年に、世界保健機関及び国連環境計画の連名で、2002 年の報告書公表後の、主として疫学的研究結果からの指摘等をまとめた科学文献レビューの報告書「State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012(内分泌かく乱化学物質の科学的現状 2012 年)」を公表した。

2. 経済協力開発機構(OECD)

経済協力開発機構では、化学物質のテストガイドラインプログラムの一環として、内分泌かく乱物質の試験及び評価(Endocrine Disruptors Testing and Assessment: EDTA)に関する検討を、1996 年(平成 8 年)より進めている。ここでは、加盟国への情報提供と活動間の調整、化学物質の内分泌かく乱作用を検出するための新規試験法の開発と既存の試験法の改定、有害性やリスク評価の手法の調和(harmonization)等が目的として挙げられている。

この下で、「内分泌かく乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワーク(Conceptual Framework)」が 2002 年に提案され(2012 年改訂)、内分泌かく乱作用を検出するための各種試験方法が整理されている。

現在も、テストガイドラインプログラムの下で、化学物質の内分泌かく乱作用を検出するための試験法の開発が進められている。また、同プログラムの下に内分泌かく乱物質の試験と評価に関するアドバイザーグループが設置され、新たな評価手法の検討が行われている。2012 年には、以下の報告書が公表された。

*Guidance Document on Standardized Test Guidelines for Evaluating Chemicals

for Endocrine Disruption

*Detailed Review Paper on the State of Science on Novel *In Vitro* and *In Vivo* Screening and Testing Methods and Endpoints for Evaluating Endocrine Disruptors

3. 欧州

3.1 欧州委員会(EC)

欧州委員会は、1996年(平成8年)から内分泌かく乱物質に対する取組を開始しており、1999年には内分泌かく乱物質に関する戦略を採択した(COM1999/706)。

これを受け、欧州連合(EU)における植物保護製品、殺生物製品、REACH 規則(欧州連合における化学物質の登録・評価・認可及び制限に関する規則)関連化学物質、化粧品等に関する規制の中で、それぞれ内分泌かく乱物質が規定されている。しかし、この物質を同定するための規制横断的なクライテリア(判断基準)の設定に時間を要している。

2014年6月に、植物保護製品規則(PPPR)(EC)1107/2009 及び殺生物製品規則(BPR)(EU)528/2012 の施行において内分泌かく乱化学物質を同定するためのクライテリアの策定に向けたロードマップが公表された。ここでは複数の政策オプションが設定されており、いずれを選択するかを判断するためにインパクトアセスメントを実施することとされた。ヒト健康、環境、農業、社会経済及び貿易に対する影響が分析対象とされ、現在分析作業が進められている。

3.2 欧州環境庁(EEA)

欧州環境庁は、2012年に内分泌かく乱物質に関する科学文献レビューの報告書「The impact of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments The Weybridge+15(1996-2011) report(日本語訳：内分泌かく乱物質が野生生物、ヒト及び環境に与える影響 ウェイブリッジ会議から15年が経過して)」を公表した。

4. 米国

米国環境保護庁(USEPA)では、内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム(EDSP)を進めている。これは1999年(平成11年)に策定されたものであり、食品品質保護法(Food Quality Protection Act)及び飲料水安全法(Safe Drinking Water Act)により、人の健康に有害な影響を及ぼすようなエストロゲン作用をもつ農薬及び飲料水中汚染化学物質をスクリーニングすることを目的としている。

(1)試験法の開発と妥当性の検証

内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムでは、Tier 1 スクリーニングと Tier 2 テストの 2 段階の試験体系を採用した。

Tier 1 スクリーニングは、生物の内分泌系に対する化学物質の作用の検出を目的とした試験であり、5 種類の試験管内試験(ラットエストロゲン受容体結合試験、ヒト HeLa 細胞エストロゲン受容体転写活性化試験、ラットアンドロゲン受容体結合試験、ヒトステロイド産生試験及びヒトアロマターゼ試験)及び 6 種類の動物試験(ラット子宮肥大試験、ラットハーシュバーガー試験、ラット雌思春期試験(Pubertal female)、ラット雄思春期試験(Pubertal male)、両生類変態試験及び魚類短期繁殖試験)より構成される。試験法の妥当性の検証が行われ、2009 年(平成 21 年)10 月までに事業者が提出する試験法が公表された。

Tier 2 テストは、化学物質の生物に対する有害な影響を確認するための試験である。

(2)Tier 1 スクリーニングの実施

Tier 1 スクリーニングの対象物質としては、ヒトのばく露情報の有無を踏まえ、第 1 次リストとして、農薬活性成分(PAIs)及び高生産量化学物質(HPVs)の計 67 物質が選定された(その後、自主的な農薬登録の取り下げ等により、対象物質は 52 物質となった)。2014 年には、第 2 次リストとして、農薬及び飲料水において検出されている 109 物質が選定された。

Tier 1 スクリーニングについては、2009 年(平成 21 年)10 月から 2010 年(平成 22 年)2 月にかけて、Tier 1 スクリーニング第 1 次リスト収載物質の登録者、製造者及び輸入業者に対して実施命令が出された。提出された試験データと既存情報(未公開情報を含む)をもとに、証拠の重み付け(weight-of-evidence)を考慮して、Tier 1 スクリーニング評価が行われた。

平成 27 年 6 月に USEPA より EDSP における 52 物質の Tier 1 スクリーニング評価結果が公表された。Tier 2 テストの候補として 18 物質が選定され、併せて各物質に対し実施すべき試験項目が示された。

Ⅲ 今後の方向性

1. 基本的な考え方

(1) 新たなプログラムの位置付けとねらい

化学物質の内分泌かく乱作用については、これまで様々な調査研究や試験法開発などが進められてきており、環境省でも SPEED'98、ExTEND2005 及び EXTEND2010 の中で様々な取組を行ってきた。その結果、化学物質の内分泌かく乱作用を評価するための枠組みを確立し、また、これまでの取組を通じて我が国が開発してきた複数の試験法について OECD でテストガイドライン化される等、着実に成果を上げている。しかし、未だにその影響が十分に解明されていないことに加え、SAICM(国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ)の **Emerging Policy Issues**(新規政策課題)に位置づけられたこと(2012 年)を踏まえると、環境省として引き続き対応を進めていく必要がある。

今般、EXTEND2010 で行われてきた調査・研究の実績をレビューした結果、基本的な考え方については根本的な見直しは必要ないものの、整理を行うことが望ましい点があると考えられる。

このため、EXTEND2010 の枠組みを整理統合し所要の改善を加えた上で、向こう 5 年間程度を見据えた新たなプログラムを構築し、内分泌かく乱作用に関する検討を着実に進めていくこととし、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て、新たなプログラムを **EXTEND(Extended Tasks on Endocrine Disruption)2016** と名付けることとしたい。

環境省としては、関係省庁における役割分担を踏まえて引き続き生態系への影響について優先的に取り組み物質の評価を着実に進めるとともに、海外の動向を踏まえつつリスク管理に向けた議論を深めていくこととする。また、環境中の化学物質が人の健康に及ぼすリスクについても情報収集を行い、子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)等、国内で行われている様々な取組との連携の可能性を検討する。

また、OECD 等を通じた試験法の確立への協力、二国間協力等を通じた知見・情報の収集、我が国における取組の情報発信等の国際協力を進めるとともに、諸外国の動向や OECD 等の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。

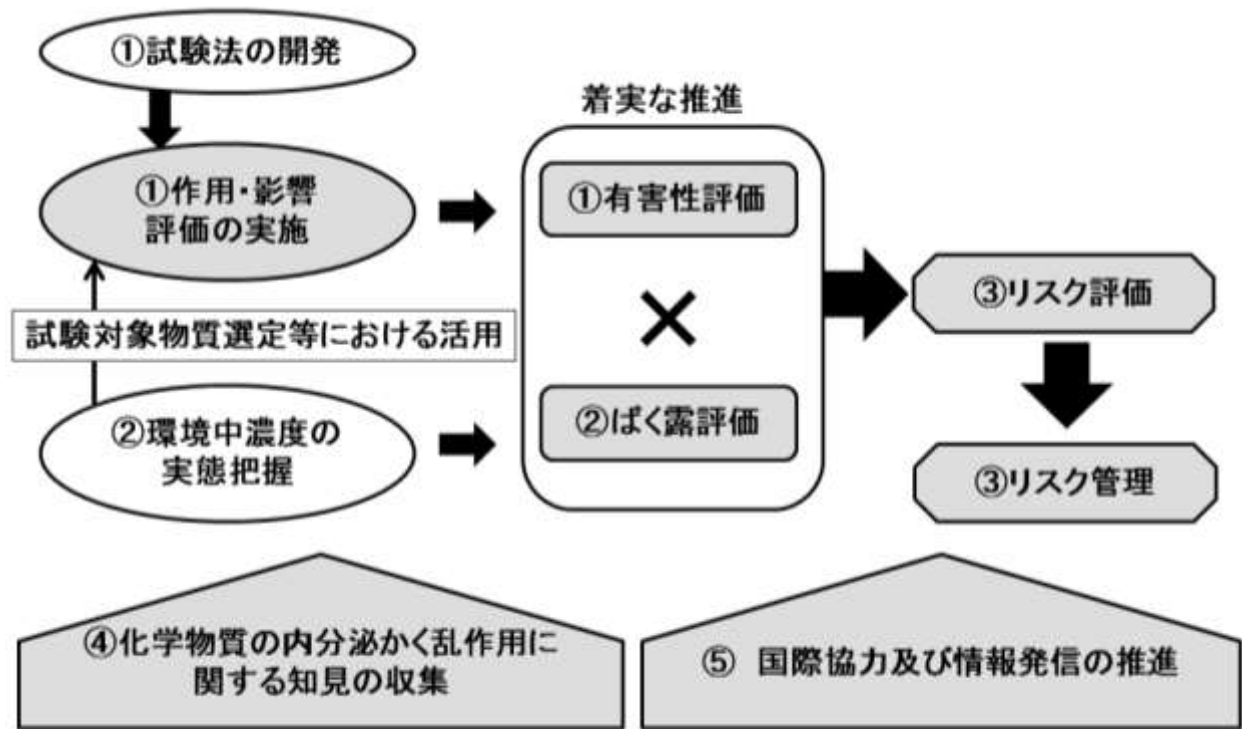
(2) 本プログラムの構成

EXTEND2010 における取組の成果と課題を踏まえ、EXTEND2016(以下「本プログラム」という)は以下の構成で進める。(図 1)

- ① 作用・影響の評価及び試験法の開発
- ② 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価

- ③ リスク評価及びリスク管理
- ④ 化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集
- ⑤ 国際協力及び情報発信の推進

図1 EXTEND2016における取組の概念図



2. 具体的方針

2.1 作用・影響評価及び試験法の開発について

EXTEND2010 では、化学物質の内分泌かく乱作用を評価するための枠組みを定め、それに基づき、候補物質の選定、既存知見の信頼性評価、試験管内試験及び生物試験を実施し、物質の評価を行ってきた。この枠組みの基本的な考え方は修正する必要がないと考えられるため、原則として、現状の取組を着実に進めていく。

試験法について我が国は、魚類、両生類及び甲殻類における内分泌かく乱作用を評価するための手法の開発を進め、OECD において多くの試験が採択された。このように、我が国は内分泌かく乱作用に関する試験法の開発をリードしてきたことから、引き続き重要な役割が求められている。そこで、本プログラムが対象としている内分泌かく乱作用に係る影響を評価するための試験について、引き続き注力して開発を行う。

以上より、作用・影響評価と試験法の開発については、本プログラムにおいても基本的に EXTEND2010 における方針を継続することが妥当と考えられる。しかし、より効率的に物質の作用・影響評価を行うため、候補物質の選定については改善を検討する必要がある。このような状況を踏まえ、EXTEND2010 では、それぞれ別々の柱として位置付けられていた「作用・影響評価の実施」と「試験法の開発及び評価の枠組みの確立」を「作用・影響評価及び試験法の開発」として統合し、物質の評価を着実に進めるとともに、課題に対してより柔軟な対応ができるようにすることとする。

(1) 検討対象物質の選定

EXTEND2010 では、「すべての化学物質の中から、化学物質の規制の対象となっている物質、国内での使用実態がある物質又は国際機関等の公的機関が公表した報告書等において内分泌系への影響、内分泌系を介した影響等が懸念された物質等」について、化学物質環境実態調査の結果等を活用して検討対象物質を絞り込み、物質の評価を進めてきた(ただし、成果を環境行政において活用することが目的であるため、既に製造・輸入が禁止されている物質は除く)。その結果、当初の「5年間で100物質程度を目途として検討対象物質の選定を行う」という目標を超え、132物質を検討対象物質として選定している。

現時点では、内分泌かく乱作用を有する可能性を簡便に推測し、検討対象物質の選定に活用するための手段が確立していないため、当面の間、現状の選定手法を継続することが適当と考えられるが、今後より効率的に物質の評価を行っていくためには、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することが重要である。そのため、例えば、国内外で研究が行われているコンピュータを用いた物質選定の手法といった、新たな物質選定の手法について知見を収集していく。

また、諸外国、国際機関等の動向を常にフォローし、それらの知見を最大限活用することも重要である。例えば、米国の内分泌かく乱化学物質スクリーニング計画、欧州 REACH 等、諸外国において検討されている物質については、その評価の考え方も十分確認しながら国内において候補物質とするべきかどうか検討を進める。

(2) 文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)

EXTEND2010 では、検討対象物質について、その時点での最新の検索によって抽出された文献情報によって内分泌かく乱作用に関連する影響の評価を行い、試験を行う対象物質の絞り込みを行ってきた。この方針については継続することが妥当と考えられることから、引き続き効率的に文献収集とその信頼性評価を行う。

(3) 試験の実施と作用・影響評価

内分泌かく乱作用を有することが示唆される文献情報が得られた物質について、評価の枠組みに基づき作用・影響評価に向けた試験を実施する。試験を実施する物質の優先付けにあたっては、試験法の開発状況、環境中の存在状況等を考慮して、効率よく実施できるよう留意する。

内分泌かく乱作用に関する作用・影響評価を行う際は、これらの試験結果に加え、文献等で得られた既存知見、米国の内分泌かく乱化学物質スクリーニング計画や欧州 REACH 等での評価結果や議論等を踏まえて総合的に行う。

なお、文献情報や諸外国との情報共有により我が国で採用されている試験と同等の試験によるデータが得られた場合等は、そのデータ等を基に内分泌かく乱作用に関する作用・影響評価を行う。

(4) 試験法の開発

環境省では、引き続き環境中の生物に対する影響評価のための試験法を中心に開発を進める。EXTEND2010 において定められた評価の枠組みに基づき、必要な試験法の開発に注力するとともに、必要に応じて試験法の国際的な検証に参加する。

これらの試験法の開発は、OECD 加盟国との協力により効率的かつ効果的に進めるほか、日米及び日英の二国間協力事業を活用して進める。

2.2 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価について

化学物質の環境リスクを的確に評価するためには、有害性に関する情報とともに、環境中における濃度の実態を把握することが必要不可欠である。この取組については、EXTEND2010 の方針を継続し、引き続き環境省で実施している化学物質環境実態調査を活用して、化学物質の環境中濃度の実態把握を行うことが妥当である。

なお、ばく露評価を行う際には、水環境保全に向けた取組のための要調査項目をはじめとする他の環境調査の結果も可能な限り活用する。また、環境調査データのほか、環境に由来する化学物質の人又は環境中の生物に対するばく露経路を踏まえ、必要に応じてばく露評価に必要となる関連データを収集し活用する。

2.3 リスク評価及びリスク管理について

(1) リスク評価

EXTEND2010 では、作用・影響を評価するための試験法の開発が長期に及んだため、リスク評価を行った物質はなかった。しかし、2015 年 7 月に本プログラムにおいてエストロゲン様作用等を評価するために必要な「メダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT)」が OECD でテストガイドライン No.240 として採択されたことから、上記 2.2 における作用・影響の評価を経て、リスク評価を着実に進める。

なお、化学物質の環境リスク評価においては、内分泌かく乱作用を単独で取り出して評価することは適当でなく、化学物質の様々な作用の一面又はその他の生体への作用と組み合わせられたものとして評価することが必要である。

環境省では、

- ・ 多数の化学物質の中から環境リスクが高い可能性があるものを効率的に選び出し、リスク管理の検討に向けた詳細な評価を行う候補物質を抽出することを目的とする評価
- ・ 法律に基づく基準設定や規制導入を含め、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

の 2 つのレベルに対応するリスク評価を行っている。EXTEND2010 では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進めることとしており、本プログラムにおいても原則としてこの方針を継続する。なお、下記(2)における検討の状況を踏まえ、所要の修正が必要となった場合は、適切に検討を行う。

(2) リスク管理

上記(1)と同様に、EXTEND2010 ではリスク管理に関する議論は行われなかったが、今後、着実にリスク評価が進むと予想される。化学物質の内分泌かく乱作用に関するリスク管理については諸外国で既に検討が始まっていることから、これらの動向も注視しつつ早期にリスク管理のあり方を検討する必要がある。

2.4 化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集について

化学物質の内分泌かく乱作用については、未解明な課題が多く残っていることから、EXTEND2010 において「野生生物における生物学的知見研究及び基盤的研究の推進」

としてテーマを募るとともに、課題を設定して知見を収集してきた。しかし、より広く研究課題を募る観点からこれまでの方式を見直し、環境省の競争的研究資金を活用する(本プログラム策定時に継続中である課題を除く)。その際には、競争的資金を効果的に活用するため、環境省として把握すべき事項を行政ニーズとして適宜発信していく。

一方で、今後、作用・影響評価の実施及びリスク管理の検討を行うに当たっては、国内外の情報を十分に収集することが不可欠となる。また、前述の競争的資金を活用に向けた行政ニーズを発信するためにも、前提となる国内外の情報を収集することが必要である。これらを踏まえ、EXTEND2010 において「野生生物における生物学的知見研究及び基盤的研究の推進」と設定していた名称を「化学物質の内分泌かく乱作用に関する知見収集」と改め、本プログラムで活用するための幅広い知見収集を行っていく。

2.5 国際協力及び情報発信の推進について

環境省では、化学物質の内分泌かく乱作用に関する国際協力として、OECD における試験法のテストガイドライン化をはじめとして、国際機関における議論に随時参加し、貢献してきた。また、日英共同研究、日米二国間協力等の事業も進めており、国際社会とともに検討を進めてきている。国際的な取組を推進することは、単に国際的に化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討が進むだけでなく、我が国における検討の方向性を国際社会と歩調を合わせたものとするのが可能になることから、今後もこのような取組を続けることが重要である。

一方、現在、環境省の取組状況については、日本語での情報発信に限られている。化学物質の内分泌かく乱作用については未解明な点が多いものの、諸外国でも評価が進みつつある状況を鑑みると、国内に向けて得られた成果を広く発信するだけでなく、我が国における取組の進捗を国外に向けて発信することが効果的である。また、物質の評価を効率的に進めていく視点から、作用・影響を評価するための試験結果を国際社会と共有していく必要が生じている。

このような状況を踏まえ、本プログラムでは、EXTEND2010 で「情報提供の推進」「国際協力の推進」とそれぞれ別々に設定されていた項目を統合し所要の改善を加えた上で「国際協力及び情報発信の推進」とすることで、情報の発信により積極的に取り組んでいくこととする。

(1) OECD における検討

化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法、評価手法等については、OECD の内分泌かく乱化学物質の試験・評価(EDTA)プログラムが中心となり、OECD 加盟国の協力の下で検討が進められている。環境省としては、今後もその動向を注視するとともに、環境中の生物に対する影響評価のための試験法の検討を中心に積極的に貢献していく。

(2) 日英共同研究

平成 27 年 4 月に開始した第 4 期の日英共同研究の課題として設定された以下の 4 分野について、英国との共同研究を進める。

- ① 処理排水中及び環境中の主要な内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質及び新たな化学物質の挙動を推定するための研究、並びにそれら化学物質の環境中への排出を低減するための研究
- ② 化学物質の内分泌かく乱作用をスクリーニングするシステムを開発するために必要な遺伝組換え魚類の確立及び様々な内分泌の作用に対応する分子メカニズムの解析に関する研究
- ③ 水生生物及びその他の生物の生殖及び発達への影響を把握するための化学物質試験における様々なエンドポイントの評価に関する研究
- ④ 内分泌かく乱物質と疑われる物質が個体群に及ぼす影響のシミュレーション及びそのような物質の英国及び日本における野生生物への環境リスクの解析

(3) 日米二国間協力

日米二国間協力では、引き続き新たな試験法の開発等について協力して取り組んでいくことに加え、試験データの共有や物質評価の手法に関する新たな知見の情報交換等の取組を行っていく。

(4) ウェブページによる情報提供

現在、環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関するウェブページは環境省サイト内に設置された「化学物質の内分泌かく乱作用」というページと「化学物質の内分泌かく乱作用に関する情報提供サイト」の 2 種類が存在している。しかし、情報の重複が見られることに加えて、一部にはすでに古くなってしまった情報が含まれていることから、これらについて精査を行い、適切な情報を抽出した上で閲覧や更新が行いやすいように整理する。

また、我が国における化学物質の内分泌かく乱作用に関する対応状況を海外に発信するため、英語によるウェブページを作成し、適切に更新を行う。

(5) セミナー等の開催

EXTEND2010 では、化学物質の内分泌かく乱作用に関する最新の情報を提供するためのセミナーを開催してきた。このセミナーについては、引き続き必要に応じて開催するが、他の化学物質関連セミナーとの合同開催等により効率的に運用することを検討する。また、プログラム構成についても検討を行い、専門家に対してだけでなく、一般の

人に対してもわかりやすく情報を発信していく。

3. 推進体制

EXTEND2010 については、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」を設置するとともに、その下に3つの検討部会(「基盤的研究企画評価検討部会」、「野生生物の生物学的知見検討部会」及び「作用・影響評価検討部会」)を設置し、各年度の事業の進め方及び調査研究の結果の評価等について検討をいただいていた。しかし、本プログラムにおいて、「野生生物における生物学的知見研究及び基盤的研究の推進」のあり方について見直しを行ったことを踏まえ、これらの体制を見直すこととする。

具体的には、これらの検討部会及び検討会を統合し、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」において、物質の作用・影響評価等に関する実務的な検討を行う。また、その結果を定期的に中央環境審議会環境保健部会に報告し、その意見を踏まえて本事業を進めていく。

おわりに

本方針は、平成 28 年度から 5 年間程度の期間を念頭に置いて、化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省としての対応の方向性をまとめたものである。先行した **EXTEND2010** の基本的理念を踏襲する形をとったが、今後の調査研究の進展や知見の集積により、適宜必要な見直しを行うべき性格のものである。

化学物質の内分泌かく乱作用については、試験法の開発等関連する知見の集積が進み、欧米では検討が加速化することが見込まれる。我が国の環境行政としてとるべき対応を検討するにあたり、諸外国における検討の把握、理解は一層重要となりつつあるが、一方我が国の国際的な貢献として、**EXTEND** における取組の成果を積極的に発信していくことが重要である。

本プログラムでは、上述の事項を念頭に置きながら、化学物質の内分泌かく乱作用に伴う環境リスクの評価を進めるため、評価手法の確立と評価の実施を加速化し、必要な場合には環境リスクの管理体系に組み込んでいくことを念頭に置いて、対応を進めていきたい。