

I これまでの取組み(案)

1. SPEED'98 及び EXTEND2005 における取組み

(略)

2. EXTEND2010 における取組み

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を構築し、内分泌かく乱作用に関する検討を発展的に推進することとした。新たなプログラムは、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、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、EXTEND (Extended Tasks on Endocrine Disruption) 2010 と名付けた。

環境省としては、化学物質が環境を経由して人の健康や生態系に及ぼす影響を防止する観点から、引き続き生態系への影響について優先的に取組み、試験評価手法の確立と評価の実施を重点的に進めるとともに、関係省庁における役割分担を踏まえながら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視野に入れて検討を進めた。

また、OECD や二国間協力などを通じて試験法や評価手法の確立に引き続き積極的に協力するとともに、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しつつ進めていくこととした。

EXTEND2010(以下「本プログラム」という)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

本プログラムの実施にあたり、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における取組みの概念図

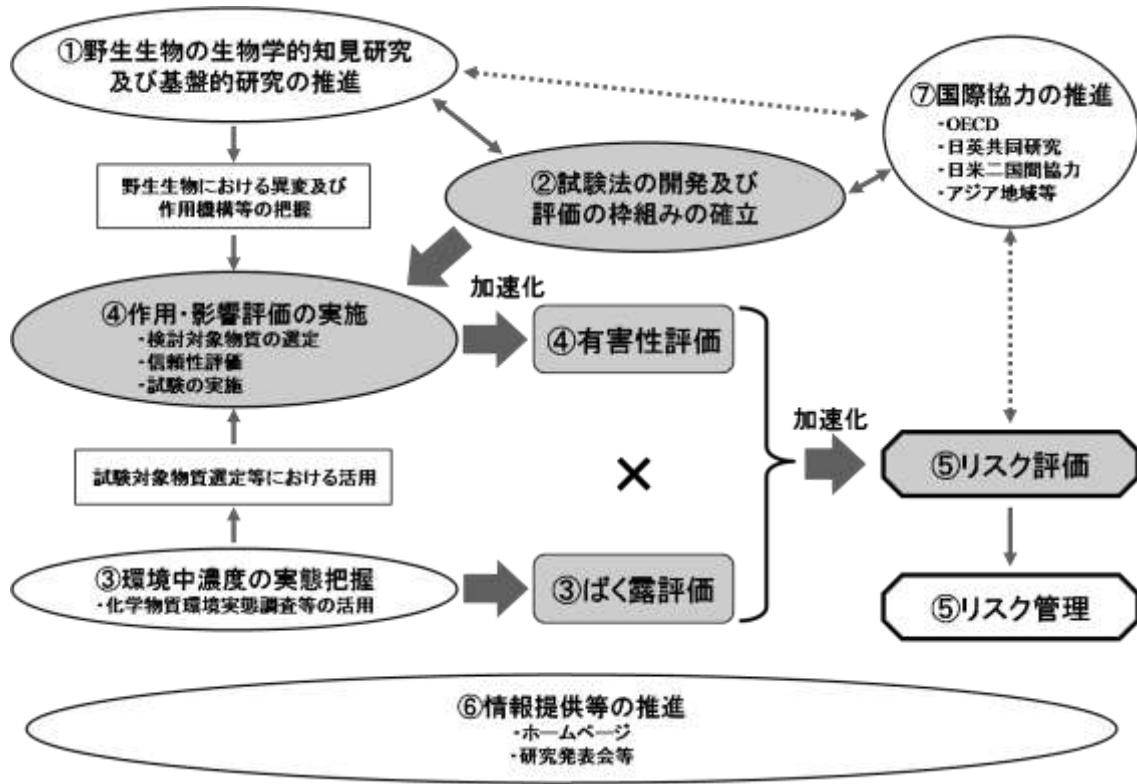
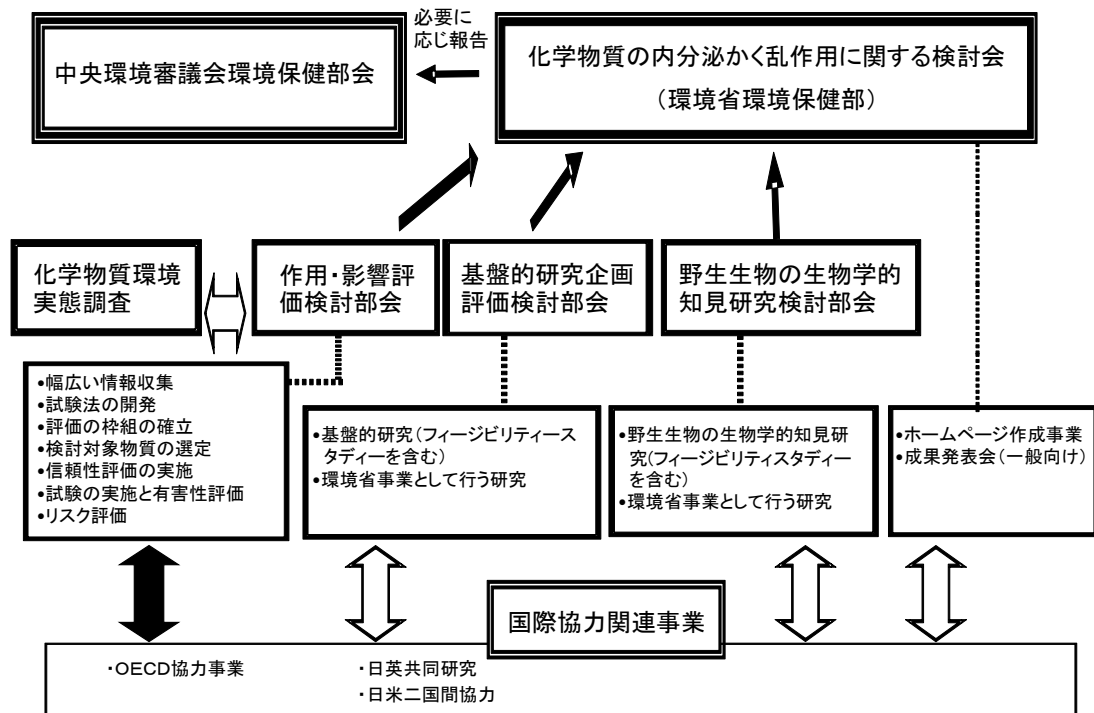


図2 EXTEND2010における取組み体制



3. 野生生物の生物学的知見研究及び基盤的研究の推進

EXTEND2010では、これまでExTEND2005のもとで実施してきた、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うという枠組みを基本的に踏襲している。

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ている。

(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、フィージビリティースタディー(FS)として合計56課題が応募され、そのうち13課題が採択された。採択された13課題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(FSとして2課題が実施中。1課題はFS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、女性ホルモン様作用を持つ化学物質を測定したところ、各地において女性ホルモ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(NP)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(E1)であった。現在も下水処理施設が内分泌かく乱化学物質汚染の汚染源の一つであり、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、蓄積する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(PCPs)、ネオニコチノイド系農薬などの新興化学汚染物質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、特に鉛について高濃度の汚染地域が認められた。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(TH)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(*Xenopus laevis*)幼生を用い、THかく乱作用が疑われる化学物質をレポーター活性(EGFP蛍光)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。環境化学物質(水酸化PCB)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 JHRE 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。
- ・カワウを生物指標とした陸域汚染の実態解明調査を開始して、PBDEs および HBCDs 汚染の遍在化に加え年齢蓄積性や生物濃縮性があることを突きとめるとともに、世代を超えた汚染や過去の汚染の復元も試み、BFRs の汚染がさらに継続することを指摘した。高次鳥類に BFRs の汚染が拡大したこと、ヒトの生活圏でばく露があること、繁殖リスクが懸念されること等を明らかにした。陸棲の高等動物（ハクビシン・ホンドタヌキ・アライグマ）とその胃内容物を供試して BFRs による汚染の実態や体内分布・生物濃縮の態様等を明らかにした。沿岸域の海棲哺乳動物スナメリに注目し、その分析結果からわが国沿岸域の汚染が広域化していること、また PCBs や HBCDs は汚染の低減がきわめて遅いことを明らかにした。さらに、PCBs および PBDEs の生体内変化物（代謝物）がスナメリの血液や脳に残留していること、また脳下垂体に集積していることを発見し、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。

4 試験法の開発

4.1 魚類の試験法開発について

(1) 魚類短期繁殖試験（OECD TG229）

本試験は、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トラーゼ阻害作用に加えて、視床下部—下垂体—生殖腺軸への影響を検出できるほか、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の検出も期待できるものである。

平成 24 年度に日本の提案に基づき、メダカを試験生物として用いる場合の試験条件を含む改訂版が採択された。

(2)メダカ抗アンドロゲン作用検出試験（仮称）

メダカ抗アンドロゲン作用検出試験(仮称)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開発中の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試験法である。

抗アンドロゲン作用の陽性対照物質(フルタミド)を試験物質として、検証試験を実施し、試験法の妥当性及び課題の整理並びに試験条件等の検討を行った。これまでに実施した検証試験の結果等を踏まえて、試験法に関わる課題を整理し、試験法の標準化に向けて供試生物数、試験期間、供試するメダカの週齢などの試験条件についての検討を行った。また、既存文献等において魚類に対して抗アンドロゲン作用を示すことが資されている物質を用いて検証試験を実施し、本試験法の妥当性や有効性等を検証するとともに、試験法の確立に向けて試験条件の検討等を進めた。

(3)メダカ多世代試験(メダカ拡張1世代繁殖試験)

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、メダカを複数の世代にわたり長期間、化学物質へのばく露を行う試験である。メダカの生活史の各ステージ(発育段階)における内分泌かく乱作用(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—下垂体—生殖腺軸への影響等)を含む化学物質の有害性(個体又は個体群レベルの影響)等の評価する。

本試験は、EXTEND2010の第2段階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ており、平成25年度は、過年度までに実施した検証試験の結果等を踏まえ、本試験法のテストガイドライン化に向けて、試験の方法及び条件に関わる課題(試験生物数、エンドポイント及びばく露期間等)についての検討を行った。

日米二国間協力会議において本試験法のテストガイドライン(案)をとりまとめ、平成26年9月に日米共同でOECD事務局へ提出した。テストガイドライン(案)については、OECDの生態毒性試験バリデーション管理会合(VMG-eco会合)における審議及び2回の意見照会(コメンティングラウンド)を経て、それらの結果を踏まえて所要の修正がなされた。なお、これらOECDでの一連の審議において、試験期間をF0(親世代)からF1世代が産卵した受精卵が孵化するまでとする試験デザインに変更すること、試験名をメダカ拡張一世代繁殖試験(Medaka Extended One-generation Reproduction Test (MEOGRT))とすることが合意された。

以上のとおり修正されたMEOGRTのテストガイドライン案は、平成27年4月に開催されたOECDのナショナルコーディネーター会合(WNT会合)においてメダカ拡張一世代繁殖試験(MEOGRT、OECD TG240)(旧名称:メダカ多世代試験)として承認された。

これにより、メダカを用いたエストロゲン作用、抗エストロゲン作用及びアンドロゲン作用を検出するための第1段階及び第2段階の試験法が完成した。

4.2 両生類の試験法開発について

(1) 両生類ライフサイクル試験

本試験は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* を主たる試験生物として、両生類の変態(視床下部-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る。

本試験は日米二国間実務者会議での協議等により日米間で協力して開発を進めており、合意した試験プロトコルに従い、検証試験を実施した。

日米二国間協力会議において LAGDA のテストガイドライン(案)をとりまとめ、平成26年9月に日米共同で OECD 事務局へ提出した。テストガイドライン(案)については、OECD の生態毒性試験バリデーション管理会合(VMG-eco 会合)での審議及び2回の意見照会(コメンティングラウンド)を経て、それらの結果を踏まえて所要の修正がなされた。また、抗甲状腺ホルモン作用の陽性物質であるプロピルチオウラシルを用いて検証試験を実施し、本試験法の甲状腺に対する影響の評価への適用性及び有効性等に関する検討を行った。

LAGDA のテストガイドライン案は、平成27年4月に開催された OECD のナショナルコーディネーター会合(WNT 会合)において幼若期両生類の成長・発達試験(LAGDA、OECD TG241)として承認された。

4.3 無脊椎動物の試験法開発について

(1) ミジンコ多世代試験

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、無脊椎動物での生物群の存続を考慮する試験である。

フィプロニル(フェニルピラゾール系の殺虫剤)を用いて、ニセネコゼミジンコでの多世代試験を実施し、試験法の有効性等について検討した。また、既存文献等が無脊椎動物に対する経世代影響が示唆される化学物質等を用いて検証試験を実施し、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。

(2) ミジンコ簡易スクリーニング試験法

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る。

検証試験を実施し、本試験法の簡易スクリーニング法としての妥当性及び有効性等を検証するとともに、基礎的なデータ及び知見の収集を行った。ミジンコでオスを誘導することが報告されている精油の成分を用いて、過年度までに開発した方法での検証試験を実施し、試験法の妥当性及び有効性等を検証するとともに、基礎的なデータ及び知見の蓄積を

図った。また、ミジンコでオスを誘導する可能性がある化学物質（天然由来の化合物やその代謝産物等）を用いて検証試験を実施し、試験法の妥当性や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。

(3)ミジンコ脱皮ホルモン（スクリーニング）試験法

本試験については、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ている。

脱皮促進または抑制効果があると報告されている化学物質を用いて検討している方法による検証試験を実施し、試験デザインの妥当性や有効性、試験条件等について検討した。また、脱皮促進または抑制効果があると報告されている化学物質等を用いて試験法の検証を行うとともに、ミジンコ以外の生物種を用いる試験法についても検討した。

5. 評価の枠組みの確立

5.1. 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（平成 23 年度から）、要調査項目等存在状況調査（平成 23 年度から）及び農薬残留対策総合調査（平成 25 年度から）において検出された物質（群）。また、PRTR 第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質（平成 27 年度から）。なお、平成 8 年度以降の調査結果を対象とする。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⁾

（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⁾

5.2. 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 JDREAMIII*** 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/>

***<http://jdream3.com/>

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)

5.3 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

5.4 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。

6 環境中濃度の実態把握及びばく露の評価

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。環境省では、化学物質環境実態調査を実施してきているが、PRTR データも活用しながら環境行政としてのリスク評価に必要

かつ十分に得られるように、調査の体系、調査地点の選定方法等の見直しを行ったところであり、引き続きこれを活用して化学物質の環境中濃度の実態把握を行う。測定の実施に当たっては、製造、使用等の状況、PRTR データ等の情報を参考にしつつ、ばく露評価に活用しうよう測定地点の選定を行う。

なお、ばく露評価を行う際には、水環境保全に向けた取組み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、ばく露評価に必要な関連データを収集し活用するとともに、必要に応じモデル予測なども活用する。

平成 22 年度から、化学物質環境実態調査の調査対象物質として EXTEND2010 事業から 20 物質を要望した。これまでに、11 物質の調査結果が公表され、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。

7 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）

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、102 物質について信頼性評価を実施した。信頼性評価を実施した 102 物質のうち、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。

第 1 段階試験管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、6 物質についてエストロゲン様作用を有することが想定され、9 物質についてメダカの生殖に対する有害性を示すことが示唆された。なお、第 1 段階生物試験が終了した物質が 10 物質になることから、第 2 段階生物試験の実施に向けて第 1 段階評価を実施する。

8 リスク評価及びリスク管理

上述のように影響評価の進捗に注力し、試験法開発がほぼ完了したため、化学物質の内分泌

泌かく乱作用を含むリスク評価には至らず、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にも至らなかった。

9 情報提供等の推進

平成 22 年度から、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分かりやすい情報提供を行うことを目的として、環境省ホームページの作成を行うとともに、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する公開セミナー」を開催した。

(1) ホーム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、以下のホーム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>

化学物質の内分泌かく乱作用に関するホームページは、セキュリティ上の観点から、平成 25 年 9 月に環境省サーバーへ移行を行ったため、アクセス数等の解析が不可能となっている。当該ホームページの内容については、現在、全面的な見直しを行っている。

(2) 研究発表会等の開催

「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へ広くお知らせすることを目的として、平成 22 年度より開催してきた。

これまでに開催した公開セミナーの概要を表〇にまとめた。

なお、開催報告及び講演資料については、ホームページ(下記 URL 参照)で公開している。

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

10 国際協力の推進

1. 経済協力開発機構 (OECD)

これまでに、OECD に対し、魚類 21 日間スクリーニング試験 (OECD TG230)、魚類短期繁殖試験(OECD TG229)の改訂版、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)、両生類発達成長生殖試験 (ADGRA)、幼若期両生類の成長・発達試験 (LAGDA、OECD TG241)、オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG211 ANNEX7) を提案し、TG 番号が付された試験法については、採択された。また、魚類性発達試験、両生類変態アッセイ (AMA、OECD TG231)、アフリカツメガエル幼生を用いる甲状腺シグナルアッセイ(XETA)については、国際的なリングテストに参加し、貢献した。

2. 化学物質の内分泌かく乱作用に関する日英共同研究について

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。現在は、2009 年の合意に基づき平成 22 年度より開始された第 3 期日英共同研究として、4 つのコアプロジェクトを設定し、実施した。

平成 26 年 11 月の第 16 回ワークショップにおいて、日英共同研究を 2015 年からさらに 5 年間継続することに合意し、平成 27 年 4 月に、本事業の継続に関する合意文書に調印した。

また、第 17 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する日英共同研究ワークショップを札幌市で開催し（平成 27 年 11 月 26 日、27 日）、日英両国の研究担当者による研究成果の発表及び意見交換並びに行政担当者による情報交換等を行った。

コアプロジェクト-1

環境中での医薬品類等の挙動を推定するために光分解や生分解に加えて底質への吸着等を考慮した数理モデルの検討並びに下水処理過程における医薬品類等の挙動及びレポータージーンアッセイ法等を用いた抗エストロゲン活性物質等に関する検討を行った。

コアプロジェクト-2

メダカ等の魚類を用いたホルモン受容体の機能及びそれらを介した化学物質の内分泌かく乱作用（悪影響）の発現メカニズム等に関する検討を行った。

コアプロジェクト-3

メダカを用いた化学物質の抗アンドロゲン作用等を評価するための試験における新たなエンドポイントの妥当性及び有効性等に関する検討を行った。

コアプロジェクト-4

野生のカエルでの精巣卵発現等の知見の蓄積及び化学物質との関連性並びに海産魚類でのビテロゲニン等のバイオマーカーと化学物質との関連性等に関する検討を行った。

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について

化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法が OECD においてテストガイドラインとして承認されるためには、各国共同で試験法の方法論や客観性、再現性を評価する必要がある。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、この合意に基づき、化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間実務者会議(以下、日米二国間会議)が開催されることとなった。

日米二国間協力では、毎年、日米両国の実務者による会議(日米二国間実務者会議)を開催し、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、知見や情報等の共有を図りつつ、これら試験法の OECD でのテストガイドライン化に向けた取組みを進めた。

魚類及び両生類を用いた試験の開発状況については、「4 試験法の開発」を参照のこと。

無脊椎動物の試験については、日本ではミジンコを用いた多世代試験法、米国ではケンミジンコ及びアミを用いたフルライフサイクル試験/二世世代繁殖試験の開発を進めていることから、日米共同でこれらの試験法及び試験結果の比較等を行いつつ、試験法のテストガイドライン化に向けた検討を進めた。

II 国際的な動向

1. 国際保健機関(WHO)

2002年に、世界保健機関(WHO)、国際労働機関(ILO)及び国連環境計画(UNEP)の連名で、内分泌かく乱化学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 (日本語訳：内分泌かく乱化学物質の科学的現状に関する全地球規模での評価)」を公表した。

11年後の2013年に、世界保健機関(WHO)及び国連環境計画(UNEP)の連名で、内分泌かく乱化学物質に関するその後の科学文献レビューの報告書「State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 (日本語訳：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)

1. 検討の経緯

経済協力開発機構(OECD)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、内分泌かく乱化学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、内分泌かく乱化学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年に整理され(2012年改訂)、試験及び評価に関する手法が開発されている。

試験法の開発にあたり、以下の検討会が設置されている

* An Advisory Group dedicated to ED(EDTA AG)

* Validation Management Groups(VMGs):VMG-mammal, VMG-eco, VMG-non animal

* An Advisory Group on Molecular Screening, Toxicogenomics and AOP development(EAG MST)

3. 欧州

(1) 定義

欧州連合(EU)では、内分泌かく乱化学物質(ED)について世界保健機関(WHO)の以下の定義を採用している。

内分泌かく乱化学物質(ED)とは、「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」で

ある

(2) これまでの経緯

1999年に、欧州委員会(EC)はEDsに関する戦略を採択した(COM1999/706)。化学物質規制の改訂にあたっては、この戦略に基づいている。欧州連合の法規制は、EDsを対象とすることを条文中に記載している。該当する化学物質は、植物保護製品、殺生物製品、REACH規則(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、化粧品である。

しかし、内分泌かく乱作用を有する物質を同定するための規制横断的なクライテリア(評価基準)は、国際的にも欧州連合(EU)内でも確立されていない。

ECは、植物保護製品規制(PPPR)(EC)1107/2009及び殺生物製品規則(BPR)(EU)528/2012の要請を受け、EDsを同定するためのクライテリアを設定するためにインパクトアセスメント(IA)を実施中である。

IAでは、ヒト健康、環境、農業、社会経済、貿易に対する影響を分析対象としている。

2014年6月に、植物保護製品規則(PPPR)及び殺生物製品規則(BPR)の施行においてEDs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。

ロードマップにおいて、政策オプションとして、2種類のアスペクト(視点)(アスペクト I: EDsを同定するためのEUクライテリア及びアスペクト II: 規制判断に向けた取組み)に、それぞれ4種類のオプション(オプション1、オプション2、オプション3、オプション4)と3種類のオプション(オプションA、オプションB、オプションC)が設定されている。

それぞれのオプションの実効性のある組み合わせ(1A、2A、2B、2C、3A、3B、3C、4A)のうち、どの組み合わせの政策オプションを選択するのかを判断するためにIAを実施する。

◆アスペクト I: EDsを同定するためのEUクライテリア

オプション1: 政策上の変更なし(ベースライン)。クライテリアを設定しない。BPR及びPPPRにおける各暫定クライテリアの適用を継続する。

オプション2: EDsの同定に、WHO/IPCSによる定義(ハザードの同定)を利用する。

a) 以下のような物質が該当する。:

i) 人に及ぼす内分泌系経由の有害影響や、環境中生息動物種に及ぼす内分泌系経由の個体群関連の有害影響が知られている、又は予想される。

ii) 実験的研究(*in vivo*)等の情報(例えば構造類似性による分類化に向けた取組みである(Q)SAR)から、その物質が人に及ぼす内分泌系経由の有害影響や、環境中生息動物種に及ぼす内分泌系経由の個体群関連の有害影響を引き起こす効力があることを強く示唆する科学的根拠が存在する。

b) ある物質が内分泌かく乱物質であるか否かを判断するのに用いた実験的研究から、他の有害影響を伴うことなく内分泌系経由の有害影響を示す。あるいは、他の有害影響を伴う場合は、内分泌系経由の有害影響が他の毒性影響の不特定な二次的過程ではないことを示す明確な科学的根拠が提供されている。

- c) 有害影響とは、WHO/IPCS(2009)で言及されている通り、個体、生態系、(準)個体群における機能の不全、付加的ストレスに対する補償能力上の不全、その他の影響に対する感受性の増加に至らしめるような形態、生理、生育、発達、生殖、寿命上の変化である。
- d) 影響が人にも環境中生息動物種の個体数にも明らかに関連しないという情報(例えばメカニズム的な)が存在する場合は、その物質を内分泌かく乱物質とは見なさない。

このオプションを採用すると、実質的には、対象とする化学物質が EDs であるか否かの二者選択を行うことになる。

オプション 3 : EDs の同定に、WHO/IPCS による定義を利用し、科学的根拠の強度に基づいた追加的分類を導入する。

カテゴリー I : 内分泌かく乱化学物質(Endocrine Disruptors オプション 2 の a~d に該当する。)

カテゴリー II : 内分泌かく乱化学物質と疑われる物質(Suspected Endocrine Disruptors)

- a) ある物質について、人、環境中生息動物種、実験的研究から、内分泌系経由の有害影響に関する科学的根拠が得られているが、その科学的根拠が、その物質をカテゴリー I に分類するほど強くない場合。
- b) 内分泌系経由の有害影響は、他の毒性影響が存在しない状態で認められなければならない。他の毒性影響と共に起きる場合、内分泌系経由の有害影響は、他の毒性影響の不特定な二次的過程によるものであってはならない。
- c) カテゴリー I の c) 及び d) の条件はここでも該当する。

カテゴリー III : 内分泌活性物質(Endocrine Active Substances)

- a) ある物質について、未処置動物において内分泌かく乱作用を経由した有害影響が起きる可能性を示すような科学的根拠が *in vitro* 又は *in vivo* で存在する場合で、科学的根拠がその物質をカテゴリー I 又は II に分類するほど確実ではない場合。

オプション 4 : EDs の同定に、WHO/IPCS による定義を利用し、ハザードの判定 (ハザードの同定及び判定) の要素として力価を組込む。

◆アспект II : 規制判断に向けた取組み

オプション A : 政策上の変更なし (ベースライン)。

オプション B : 更にリスク アセスメント的要素を各法規制に導入する。

オプション C : 更にリスク-ベネフィット分析等、社会経済的な考慮を導入する。

2015 年 11 月に IA の実施方法に関する委員会ワークショップがブリュッセルで開催された。

今後 700 物質（植物保護製品として 400 物質、殺生物製品として 100 物質、関連物質として 200 物質）をスクリーニング選抜し、35 物質についてどのオプションに該当するかを試行する予定である。

現在の計画では、IA は 2016 年中に終了する予定である。

(3) 欧州環境庁(EEA)

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

4. 米国

平成 27 年 6 月 30 日付けで米国環境保護庁より内分泌かく乱化学物質スクリーニングプログラム(EDSP)における 52 物質の第 1 段階評価結果が公表された。

1. EDSP における物質数の推移

- (1) 初期リストに当初記載された物質：73 物質
- (2) ばく露情報の再確認により、ヒトがばく露する経路が少ないと考えられた 5 物質及び農薬登録が失効した 1 物質の合計 6 物質がリストから取り下げられた：残り 67 物質
- (3) 試験の実施前に自主的に農薬登録が取り下げられた 8 物質及び今後農薬には添加しないとされた 7 物質の合計 15 物質が試験対象から外れた(表 1、表 2 参照)：残り 52 物質
- (4) 52 物質について試験データ及び既存情報（未公開情報を含む）を検討（第 1 段階試験結果）し、34 物質について第 2 段階試験は実施しないとされた：残り 18 物質→第 2 段階確定試験の候補物質（表 3 参照）
- (5) 第 2 段階試験は実施しないとされた 34 物質の内訳は、以下のとおり。
 - * (抗)エストロゲン、(抗)アンドロゲン及び(抗)甲状腺ホルモン作用が認められなかった 20 物質
 - * (抗)エストロゲン、(抗)アンドロゲン又は(抗)甲状腺ホルモン作用が認められた、以下の条件に該当した 14 物質
 - a. ヒト健康影響に関して、既存の法体系で採用されているエンドポイント(神経毒性、肝毒性、発達毒性又は生殖毒性)の用量が、今回得られた第 1 段階試験データより低い物質
 - b. 生態影響に関して、既存の無影響濃度が、今回得られた第 1 段階試験データより低い物質、又は、第 2 段階試験と類似の試験結果が利用できる物質