

16.02.29

参考資料 2

EXTEND2010に基づく平成27年度第1回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会

15.09.08

資料 2

作用・影響評価の実施について(案)

I. 平成26年度及び平成27年度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ついて

1. 平成26年度及び平成27年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)のまとめ

平成26年度及び平成27年度に信頼性評価を実施した14物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質ごとに表1に示した。

表1 平成26年度及び平成27年度に信頼性評価を実施した14物質の評価結果

	名称	示唆された作用						
		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	その他*
1	エチルベンゼン	—	—	—	—	—	—	○
2	3,4-ジクロロアニリン	—	—	—	—	—	—	○
3	2,4-ジニトロトルエン	—	—	—	—	—	—	○
4	トリクロサン	○	○	—	○	○	○	○
5	フタル酸ジイソブチル	○	—	—	○	—	—	—
6	ベノミル	○	○	—	○	—	—	○
7	カルベンダジム	—	—	○	—	○	○	○
8	酢酸2-エトキシエチル	—	—	—	—	—	—	—
9	ジクロロ酢酸	—	—	—	—	—	—	○
10	トリクロロ酢酸	○	—	—	○	—	—	—
11	フィプロニル	—	—	—	○	○	○	○
12	4-ノニルフェノール(分岐型)	○	—	○	○	○	○	○

13	4- <i>t</i> オクチルフェノール	○	—	—	○	—	○	○
14	ビスフェノール A	○	○	○	○	—	○	○

○：既存知見から示唆された作用

*その他：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用等の、受容体を介した作用とは推定されなかった作用

2. 信頼性評価を行う対象物質の選定について

(1) 平成 27 年度において信頼性評価を行う物質

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、農薬残留対策総合調査の結果を踏まえて抽出された 233 物質(群)について検索を行った。化学物質の内分泌かく乱作用に関連しない報告を除き 1 件以上の報告が残った 136 物質(群)のうち、報告数が 10 件以上であった物質は 4 物質(群)であった。

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 74 物質(群)について検索を行い、化学物質の内分泌かく乱作用に関連しない報告を除き 1 件以上の報告が残った 52 物質(群)のうち、報告数が 10 件以上であった物質は 15 物質(群)であった。これらの 15 物質(群)のうち、届出外の排出量推計結果において水系への排出が推定された物質（農薬）及び公共用水域への排出が認められた物質（農薬以外の物質）は 14 物質(群)であった。

4 + 14 の合計 18 物質を、平成 27 年度に信頼性評価を行う対象物質として選定する。
18 物質(群)の名称と主な用途を表 3 に示した。

表 2 平成 27 年度に信頼性評価の対象とする 18 物質

名称	主な用途	選定根拠となった調査区分の記号*
酢酸クロルマジノン	医薬（黄体ホルモン剤） ¹⁾	①
チオ尿素	有機合成触媒、医薬・写真薬原料、樹脂加工剤配合剤 ²⁾	①
1,1-ジクロロエチレン（別名：塩化ビニリデン）	包装フィルム、紙やプラスチックフィルム類のコーティング剤 ²⁾	①
2-メチルプロパン-2-オール（別名： <i>tert</i> -ブチルアルコール）	各種有機合成原料、試薬 ²⁾	①及び②
チオりん酸 <i>O,O</i> -ジエチル- <i>O</i> -(3,5,6-トリクロロ-2-ピリジル)（別名：クロルピリホス）*	農薬（殺虫剤） ³⁾	③
エチレングリコールモノメチルエーテル*	溶媒（各種樹脂用、印刷インキ、ポリサルファイトゴム製造用）、電解コンデン	③

	サー、ガソリン添加剤 ³⁾	
ジチオリン酸 <i>O,O</i> -ジメチル- <i>S</i> [(<i>N</i> -メチルカルバモイル)メチル] (別名:ジメトエート) *	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③
3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メトキシ-1-メチル尿素 (別名:リニュロン) *	農薬 (除草剤) ³⁾	③
<i>N,N'</i> エチレンビス(ジチオカルバミン酸)マンガンと <i>N,N'</i> エチレンビス(ジチオカルバミン酸)亜鉛の錯化合物 (別名:マンコゼブ又はマンゼブ) *	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③
エチレングリコールモノエチルエーテル*	溶媒 (各種樹脂用、印刷インキ)、医薬品抽出剤 ³⁾	③
<i>N,N'</i> エチレンビス(ジチオカルバミン酸)マンガン (別名:マンネブ) *	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③
ジメチル=2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチルホスホナート (別名:トリクロロホン又はDEP) *	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③)
エチレンオキシド*	合成原料 (エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、合成原料 (エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、界面活性剤)、殺菌剤 ³⁾	③
(<i>2RS,4RS</i>)-1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキサラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール及び(<i>2RS,4SR</i>)-1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-プロピル-1,3-ジオキサラン-2-イルメチル]-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾールの混合物 (別名:プロピコナゾール) *	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③
テトラクロロイソフタロニトリル (別名:クロロタロニル又はTPN) *	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③
4-ビニル-1-シクロヘキセン*	合成原料 (難燃剤、塗料) ³⁾	③
2-エチルヘキサ酸*	ペンキのドライヤー、合成原料 (グリース)、安定剤 (塩化ビニル樹脂用) ³⁾	③
ビス(<i>N,N'</i> -ジメチルジチオカルバミン酸)亜鉛 (別名:ジラム) *	農薬 (殺虫剤)、加硫促進剤 (チウラム系) ³⁾	③

* PRTR 第一種指定化学物質

- 1) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム (CHRIP)
(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)
- 2) 化学工業日報社、16514の化学商品(2014)及びバックナンバー
- 3) 環境省、PRTR インフォメーション広場 対象物質情報
(http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)

*選定根拠となった調査区分の記号

- ①: 化学物質環境実態調査
- ②: 公共用水域水質測定結果
- ③: 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

II. 生態影響評価のための第1段階試験に係るこれまでの検討状況と平成27年度の予定について(案)

1. 第1段階試験管内試験について

(1) 平成26年度に実施した検討について

十分な試験管内試験の情報が得られていないと考えられた5物質（フルタミド、二硫化炭素、過塩素酸、りん酸トリクレジル）について、計12の第1段階試験管内試験を実施した（参考資料2-3参照）。

実施した5物質計12の第1段階試験管内試験のうち、1試験において試験対象物質による転写活性が認められた（表3参照）。

表3 第1段階試験群として実施した試験管内試験結果

名称	検出可能な作用						
	メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験		メダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験		ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポーター遺伝子試験		ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝子試験
	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	脱皮ホルモン
フルタミド				◎*	×	×	×
二硫化炭素					×	×	
フェンバレレート	◎	×			×	×	
過塩素酸					×	×	
りん酸トリクレジル		×					
合計12試験	1	2	0	0	4	4	1

◎：転写活性（または転写活性阻害）が認められた、×：転写活性化（または転写活性阻害）が認められなかった、*試験法開発時に陽性対照物質として試験を実施した。

(2) 平成27年度の実施について

信頼性評価の結果として作用メカニズムが推定できた6物質（トリクロサン、フタ

ル酸ジイソブチル、ベノミル、カルベンダジム、トリクロロ酢酸、フィプロニル) について、第1段階試験管内試験を実施する。試験を実施する作用を物質ごとに表4に示した。なお、抗アンドロゲン作用を検出するためのメダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験については、再現性に関する再検証後に実施する。

表4 第1段階試験群として実施する試験管内試験

名称	検出可能な作用						
	メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験		メダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験		ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポーター遺伝子試験		ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝子試験
	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	脱皮ホルモン
エチルベンゼン							
3,4-ジクロロアニリン							
2,4-ジニトロトルエン							
トリクロサン	○	○		(○)	○	○	
フタル酸ジイソブチル	○			(○)			
ベノミル	○	○		(○)			
カルベンダジム			○		○	○	
ジクロロ酢酸							
トリクロロ酢酸	○			(○)			
フィプロニル				(○)	○	○	—
合計 13 試験(抗アンドロゲン試験を除く)	4	2	1	(5)	3	3	0

○：第1段階試験管内試験を実施する、(○)：保留

2. 第1段階生物試験について

(1) 平成26年度に実施した検討について

試験管内試験の結果等から第1段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた3物質(4-ノニルフェノール(分岐型)、4-*t*-オクチルフェノール及び4-ヒドロキシ安息香酸メチル)について、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、3物質すべてについてエストロゲン様作用を持つことが確認された。また、2物質(4-ノニルフェノール(分岐型)及び4-ヒドロキシ安息香酸メチル)について、メダカの産卵に悪影響を与えることが示唆された。

(2) 平成27年度の取組について

昨年度にメダカ短期繁殖試験(TG229)を実施する物質の候補としたビスフェノールAについては、現在試験を実施中である。

また、昨年度実施した第1段階試験管内試験並びに既存知見に基づき、2物質(ダイアジノン及びフェンバレート)をメダカ短期繁殖試験(TG229)を実施する物質の候補とした。

なお、第1段階生物試験が終了した物質が9物質(ビスフェノールAを含めると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。

3. 今後の検討課題

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の取り扱いについて継続して検討を行う。

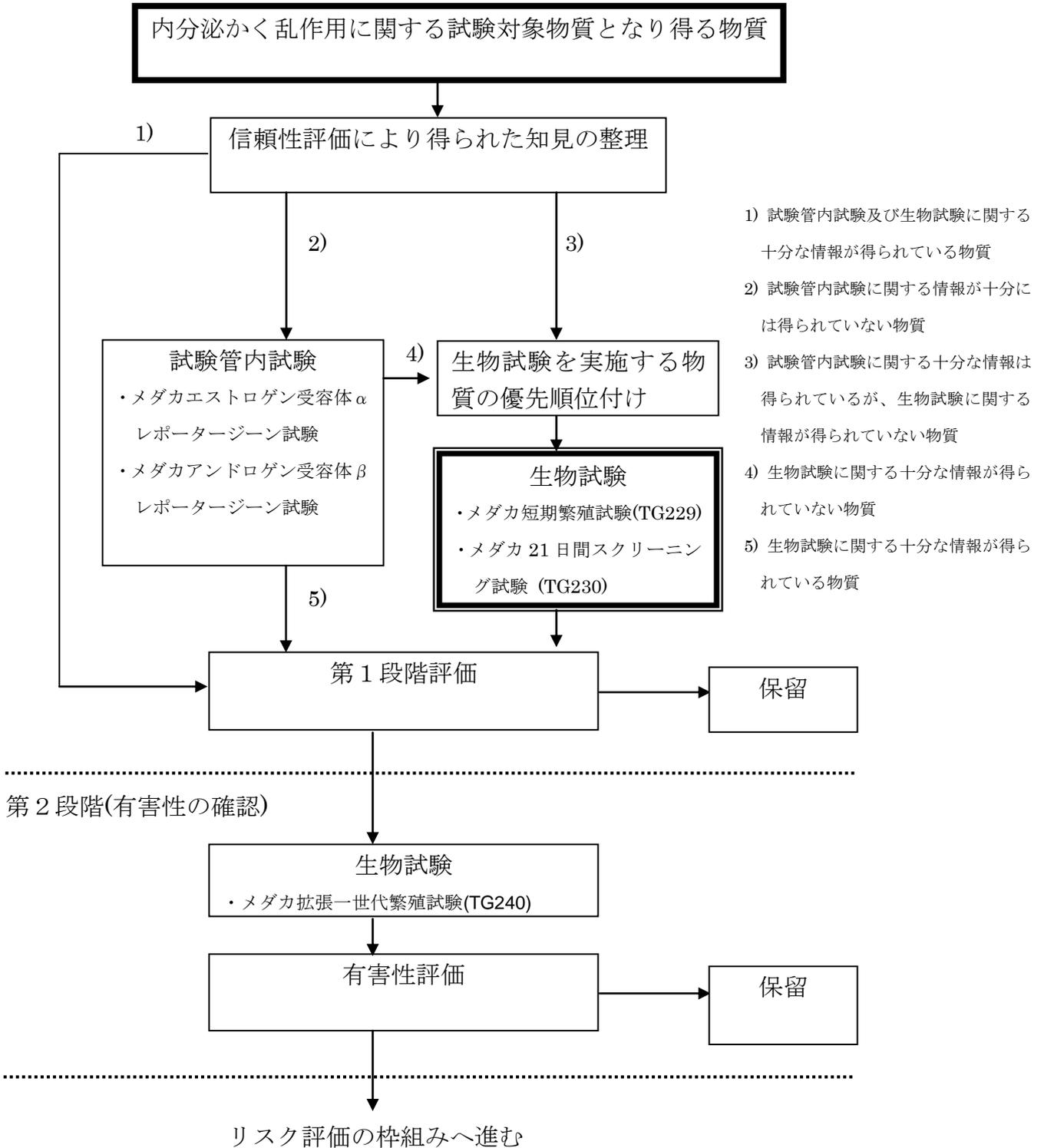
例えば、以下のような物質が該当する。

- * 第1段階試験管内試験結果において「作用が認められなかった」物質のうち、既存知見の動物試験又は疫学的調査等において、「作用が認められた」知見が得られている物質
- * 第1段階試験管内試験の対象とする作用メカニズムを有することが推定できず、第1段階試験管内試験が実施できない物質のうち、既存知見の動物試験又は疫学的調査等において、「作用が認められた」知見が得られている物質

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)



- 1) 試験管内試験及び生物試験に関する十分な情報が得られている物質
- 2) 試験管内試験に関する情報が十分には得られていない物質
- 3) 試験管内試験に関する十分な情報は得られているが、生物試験に関する情報が得られていない物質
- 4) 生物試験に関する十分な情報が得られていない物質
- 5) 生物試験に関する十分な情報が得られている物質

図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)

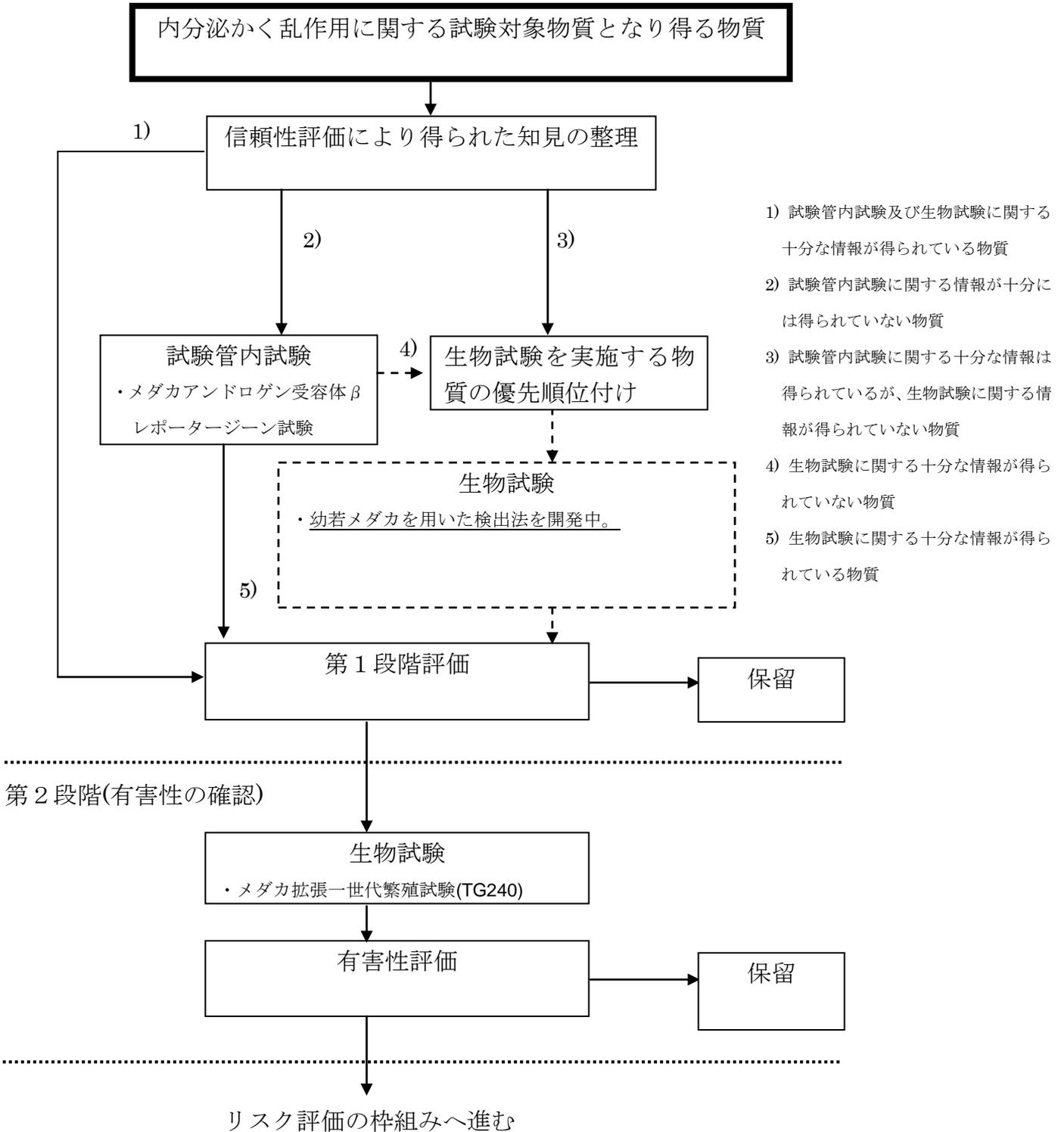
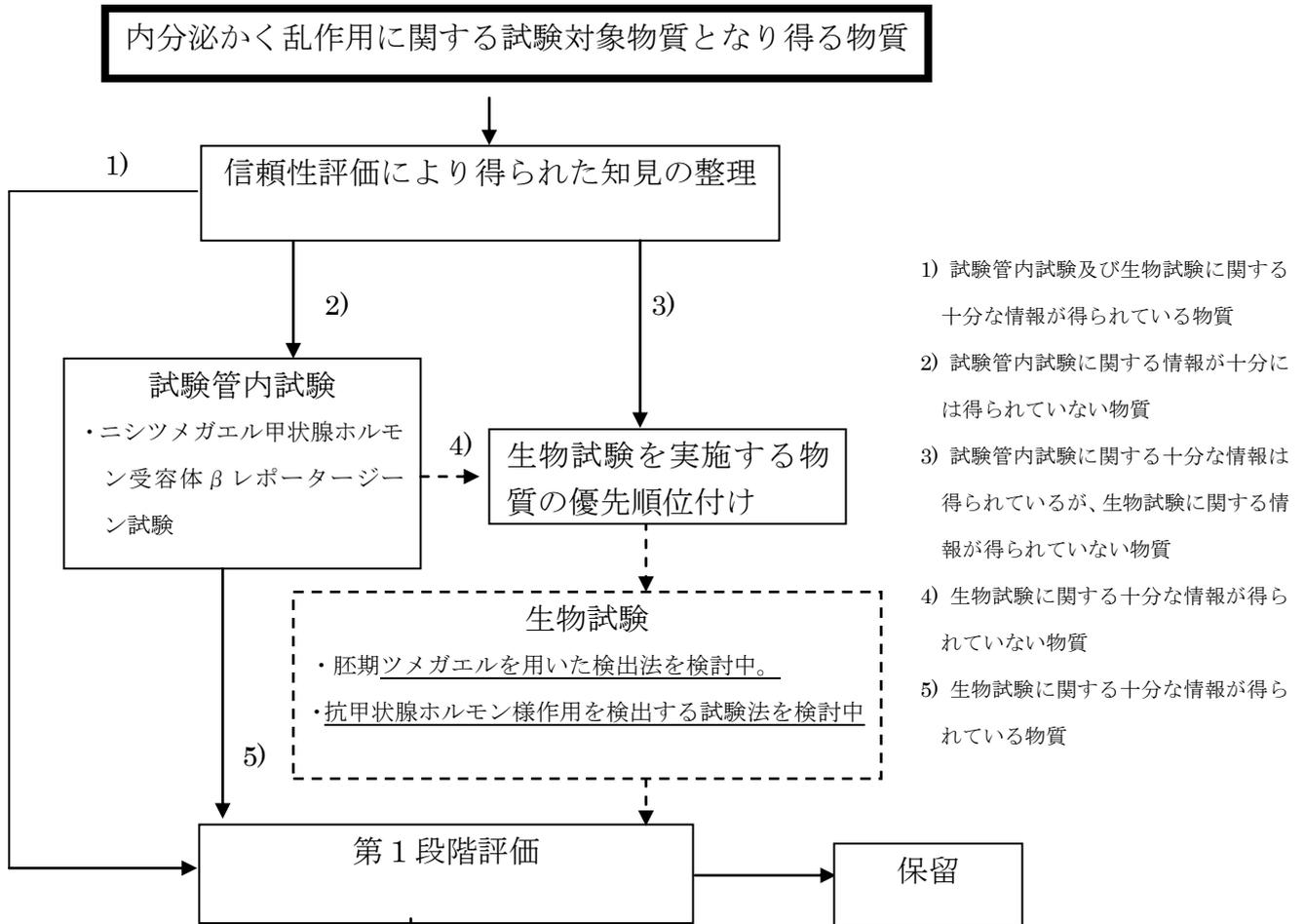


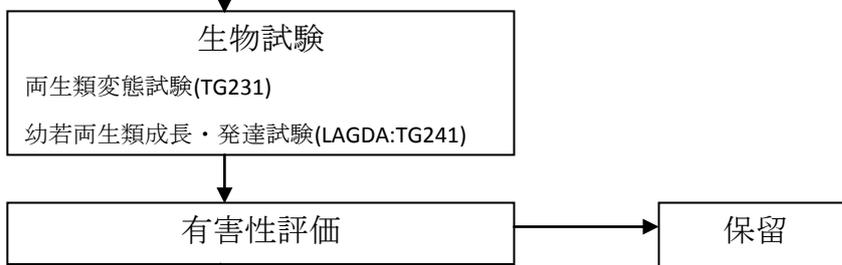
図3 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
甲状腺に及ぼす影響

(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)



第2段階(有害性の確認)



リスク評価の枠組みへ進む

図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)

