

## 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応 —EXTEND2022— (案) 今後の方向性

### 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、これまでさまざま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 EXTEND2016 に至るまでのプログラムの下でさまざまな取組みを進めてきた。一連のプログラムの下で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、そこで用いるべき試験法の開発を進めてきた。これまでの取組みを通じてわが国が開発してきた複数の試験法が OECD テストガイドラインとして確立されたほか、これらを活用して体系的に試験・評価を進めたことなどを通じて、成果を上げつつある。しかし、

- ・この評価の枠組みで用いるべき試験法の中には、未だ未確立のものがあること。この点も含め、内分泌かく乱作用に着目した試験は、十分に進んでいるとは言えないこと。
- ・欧州では化学品や農薬の規制において内分泌かく乱作用の評価が進められつつあり、その運用が本格化していること。
- ・米国では新規の試験評価手法の検討が精力的に進められつつあること。
- ・他の地域でも、規制の中で内分泌かく乱作用を考慮する国がみられること。

等踏まえると、環境省として引き続き対応を進めていく必要がある。

EXTEND2016 で進められてきた取組みについては、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、新たな知見や海外の検討の動向等を踏まえ、改善、改良を加えることが重要である。また、試験法の確立、これを受けた試験の実施及びその結果の評価に要する期間を考慮すると、新たなプログラムには従来の5年目途よりも長い期間を見込む必要があると考えられる。

このため、EXTEND2016 の枠組みを踏襲しつつ所要の改善や新たな要素を加えた上で、2030年（令和12年）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する。新たなプログラムは、これまでの名称を踏襲して EXTEND (Extended Tasks on Endocrine Disruption) 2022 と称することとする。

EXTEND2016 に至るプログラムでは、環境中の生物への影響に的を絞った上で、試験法の開発を行い、試験データを取得し、評価を進めてきた。これまでの実績と強みを活かす形で、本プログラムでは関係省庁における役割分担を踏まえつつ、引き続き環境中の生物への影響について優先的に取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さまざまな取組みとの連携を視野に入れる。

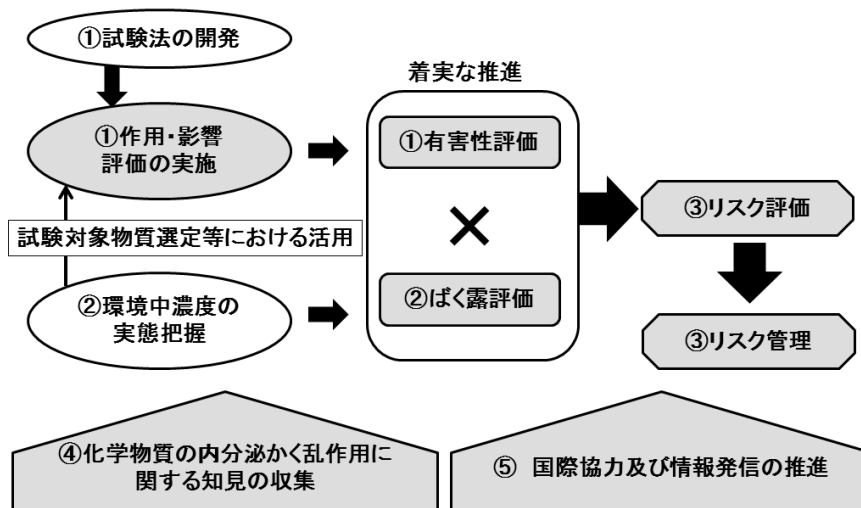
また、OECD 等を通じた試験法の確立への協力、二国間協力等を通じた知見・情報の収集、わが国における取組みの情報発信等を進めるとともに、諸外国の動向や OECD、WHO 等の国際的な検討の動向に常に留意し、それらの成果を最大限活用する。

## (2) 本プログラムの構成

これまでの取組みの成果と課題を踏まえ、EXTEND2022 (以下「本プログラム」という) は EXTEND2016 と同じく以下の構成で進める。(図 5)

- 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 5 EXTEND2022 における取組みの概念図



## 2. 具体的方針

### 2.1 作用・影響の評価及び試験法の開発について

EXTEND2010 の初期に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、以

後はそれに基づき、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。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

この枠組みの基本的な考え方は変更する必要がないと考えられるため、現状の取組みを着実に進めていく。

内分泌かく乱作用に係る影響を評価するための試験法については、これまでのプログラムを通じて魚類、両生類及び甲殻類を用いた手法の開発を進め、OECDにおいて多くの試験法が採択された。このような試験法の開発に引き続き注力する。

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以来取られてきた方向性を継続することが妥当と考えられるが、より効率的・効果的に進めるため、所要の改善を加えることとする。

### （１）検討対象物質の選定

EXTEND2005以来、化学物質の環境中の存在状況に関する情報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。本プログラムでも環境中の存在状況に関する情報を引き続き重視するが、内分泌かく乱作用や有害性に関する知見をより積極的に活用するよう努める。諸外国、国際機関等の動向を常にフォローし、それらで得られた知見を最大限活用する。欧米の規制やプログラム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本プログラムにおいて候補物質とすべきか否かを検討する。また、内分泌かく乱作用を有する可能性を推測するための新たな評価手法に関する内外の研究の進展を踏まえ、本プログラムにおいてこれらの手法の活用を積極的に検討する。

これまでは検討対象物質の選定において化学物質環境実態調査の結果を重視してきたため、結果として選定された物質は一般的な工業化学物質が中心であった。本プログラムでは、工業化学物質に加え、農薬、医薬品を含むPPCPs（Pharmaceuticals and Personal Care Products）等についても積極的に検討対象に加えることとする。

### （２）文献情報に基づく影響評価（信頼性評価）

EXTEND2010以来、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が、農薬、医薬品等の物質については参照すべき知見が豊富に得られる可能性があるため、効率化を

重視しつつ文献収集とその信頼性評価を行う。

### （３）作用・影響評価の進め方

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。

評価対象とする影響範囲は、従来どおり生殖、発達（変態等）及び成長とする。ほかに加えるべきものがあるか否かについて、本プログラムの中で検討を続けることとする。

作用・影響評価については、既に確立した試験・評価に関する２段階の枠組みの考え方を踏襲する。作用の確認については従来どおり受容体を介した発現を確認するためのレポータージーンアッセイを中心に据えるが、受容体を介さない影響発現も捉えるため、視床下部－下垂体－生殖腺軸（HPG 軸）、視床下部－下垂体－甲状腺軸（HPT 軸）等への影響を考慮した試験・評価の運用を加えることとする。

New Approach Method[ologie]s (NAMs) と呼ばれる新たな評価手法についても、活用策を検討する。これらの手法は、欧米では主として動物試験代替の観点から広く開発が進められているが、本プログラムでも活用可能性の検討を行う。多くの化学物質から検討対象物質を抽出するスクリーニング段階において活用すること等が考えられる。

これらに加え、複合影響評価の視点を加えることとする。これまでは基本的に個別物質に着目して評価を進めてきたが、分解物、代謝産物等を含め、作用、構造等が共通する物質については合わせて評価することが考えられるので、欧米における検討の動向を踏まえ、より充実した評価が実施できるように留意する。

### （４）試験法の開発

本プログラムでは、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ものとする。EXTEND2010 において構築された評価の枠組みに基づき、必要な試験法の開発に注力し、魚類、無脊椎動物等を用いる開発途上の試験法を完成させる。

並行して、新たな評価手法 (NAMs) に関する情報収集を進め、その活用を検討することとするが、必要となる手法の開発に乗り出すことも視野に入れる。メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (MEOGRT) 等、多くの生物を使用する試験については、手順の簡素化やより簡易な試験による代替可能性についても併せて検討する。

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。このような試験法にとって国際的な検証は極めて重要であるので、積極的にこれに参加する。本プログラムの下で未だ位置付けられていない試験法の国際的な検討についても、これまでの成果と経験を踏まえた貢献の視点か

ら、可能な範囲で参加するものとする。

手法として確立された試験法であっても、本プログラムの下での活用に向けて重要と考えられる場合は、検証に向けたデータの追加的な取得を検討する。

### (5) 試験の実施と結果の評価

試験の実施に当たっては、効率化を重視する。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。文献情報や諸外国との情報共有によりわ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作用・影響評価を行うものとする。

EXTEND2010 及び EXTEND2016 の下で試験・評価を進めてきたが、信頼性評価を経て「内分泌かく乱作用に関する試験対象となりうる物質」とされながら未だ試験が行われていない物質が残っている。第1段階試験（試験管内試験及び生物試験）の実施を通じて、内分泌かく乱作用を有する物質の抽出を進めることとする。これまでに実施されたのは魚類短期繁殖試験（FSTRA）のみであったが、新たに両生類変態アッセイ（AMA）、幼若メダカ抗アンドロゲン作用スクリーニングアッセイ（JMASA）及び幼若ホルモン活性スクリーニングアッセイ（JHASA）に係る試験に着手し、多様な影響の評価を進める。有害な影響を見極めるためには、第2段階生物試験を行う必要があり、これまでも実施してきたメダカ拡張1世代繁殖試験（MEOGRT）を、優先度の高い物質を対象として着実に実施する。

甲状腺ホルモン作用による影響を評価するため、両生類試験を本格的に実施する。第1段階生物試験としてのAMAに加え、必要な物質については第2段階生物試験として幼生期両生類成長発達試験（LAGDA）を実施する。並行して、このようにして得た両生類のデータを、従来より行われている生態リスク評価の下で活用するための考え方を整理する。一方、欧州を中心に魚類を用いた甲状腺ホルモン様作用の検出・評価手法に関する検討が進められているので、その動向も見据えて本プログラムにおける活用可能性を検討する。

試験結果を受けた作用・影響評価については、文献等で得られた既存知見、欧米における評価結果等も参照しつつ、証拠の重み付け（weight of evidence）の視点を踏まえて総合的に行う。

## 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、環境中における存在状況を把握することが必要不可欠である。EXTEND2016 までの考え方を踏まえ、環境省で実施している化学物質環境実態調査、水環境保全に向けた取組みのための要調査項目等の環境調査、農薬残留対策総合調査の結果等を参照するほか、製造使用量、環境排出量、それらを踏まえた予測推計結果等の情報を広く活用する。

## 2.3 リスク評価及びリスク管理について

### (1) リスクに着目した評価の視点

WHO/IPCS の考え方によれば、「内分泌かく乱物質 (Endocrine Disruptor) 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」とされている。OECD では、これを前提として内分泌かく乱物質の試験・評価に係る概念的枠組みを構築しており、その下で Level 4 または 5 に位置付けられる試験は、内分泌かく乱作用に関連する悪影響を評価するものとされている。

EXTEND2016 においては、これらの考え方を基本として、上記に相当する試験を実施し、その悪影響に着目してそのリスクを評価するというアプローチを採用したが、本プログラムでもこれを踏襲する。これはハザードベースを重視する欧州のアプローチとは異なるものである。既に行ってきたように、内分泌かく乱物質に相当するか否かについて詳細に判断するより、有害性に基づき環境リスクが高いと見込まれる物質の探索・同定の視点を重視する。これらを踏まえ、本プログラムを通じて得られた知見に基づき、評価対象物質の内分泌かく乱作用について適切に言及しつつ、リスク評価において参照すべき有害性に着目して評価をとりまとめる。

### (2) リスク評価及びリスク管理

化学物質の環境リスク評価においては、内分泌かく乱作用に伴う悪影響を単独で評価するのではなく、化学物質によるさまざまな影響を俯瞰して総合的に評価する必要がある。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ので、化学物質としてのリスク評価はこれら既存の体系に委ねることが適当である。

既存のリスク評価体系の下で、EXTEND2016 までのプログラムで得られた知見の活用は既に始められている。リスクが懸念されると見込まれる物質については既存のリスク評価体系の下で評価を行い、リスク管理に向けた対応がとられるように、本プログラムにより得られた知見を速やかに共有する。

一方既存のリスク評価体系の下で、内分泌かく乱作用を示し繁殖影響等の悪影響を生ずる物質の確認を進めるための枠組みは、未だ構築されていない。EXTEND2016 までのプログラムにおいて、内分泌かく乱作用の試験・評価に関する二段階の枠組みを既に構築しているので、本プログラムではこれを踏まえ、リスク管理に係る制度下の評価体系における

活用を念頭に置いた内分泌かく乱作用に関する評価の方策の提案を目指す。欧米で検討が進んでいる多様な試験・評価手法の活用可能性を検討するほか、評価の合理化、効率化にも配慮し、評価対象物質群を限定する可能性についても検討を行うなどを通じて、評価の考え方の整理を行う。

## 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、欧米で幅広い研究が進められ、既に規制の運用も開始されているので、その動向を積極的に把握する。特に、わが国とは異なる規制体系の運用実態、新たな試験・評価手法の検討状況等については、重点的に情報収集を行う。

本プログラムの中で未だカバーしていない課題について、必要に応じて研究的視点も含めた検討に着手する。新たな評価手法（NAMs）の活用に向けた検討を進めるほか、環境側からのアプローチとしての影響指向型解析等を試みる事が考えられる。

環境省の競争的資金（環境研究総合推進費）の下で行政ニーズを踏まえた目的志向型研究を推進するため、同資金の公募に際して内分泌かく乱作用の関連で把握すべき事項を行政ニーズとして適宜発信していくとともに、採択された研究課題の実施に際しては積極的に対応する。

## 2.5 国際協力及び情報発信の推進について

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する国際機関における議論に対し、引き続き参加し、貢献する。従来より進めてきた日英共同研究及び日米二国間協力についても、本プログラムの目的を踏まえ協力関係を継続、発展させる。

情報発信については、ウェブページの一層の充実を図るほか、引き続き公開セミナーを開催する。

### （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 テストガイドラインプログラムの下で、内分泌かく乱化学物質の試験・評価（EDTA）に関する検討が進められている。わが国がリード国として開発を進めている幼若メダカ抗アンドロゲン作用スクリーニングアッセイ（JMASA）及び幼若ホルモン活性スクリーニングアッセイ（JHASA）を早期に完成させる。さらに、これまでに進めてきた試験法開発の実績を踏まえ、新たな試験法の共同開発、国際バリデーション等に積極的に貢献する。

### （2）日英共同研究

日英共同研究では、「内分泌かく乱作用を有する化学物質（EDCs）」を共同研究の対象と

してきたが、令和2年4月に開始した第5期日英共同研究では、「新たな懸念となる汚染（Contaminants of Emerging Concern (CEC))」を加えることにより対象領域を拡張した。そ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 EDCs 及び CEC の処理排水及び環境中での挙動の推定に関する研究並びにそれらの環境への排出を削減するための方法に関する研究
- ② EDCs 及び CEC のスクリーニングのための様々な分子メカニズムの解析、*in vitro* のスクリーニングシステムの開発及び各作用メカニズムに関連する遺伝子改変魚の確立に関する研究
- ③ 水生生物及びその他の生物種の生殖、発生及びそれらへの複合的な影響を理解するための化学物質の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 EDCs 及び CEC の野生生物の個体群への影響の推定並びに他の化学物質やストレスとの複合的な影響を含む野生生物に対する環境リスクの解析に関する研究

第5期共同研究の成果については適切に評価を行い、さらなる延長、発展の是非を判断する。

### (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ほか、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を行う。特に米国が開発を進める新たな評価手法については、本プログラムにおける活用を視野に入れて知見の共有を受け、共同による検討等を行う。

### (4) 新たな協力、連携等

上記の二国間協力事業の推進に加え、新しい試験法開発に関する共同検討のほか、評価事業や規制の運用に関する情報交換等を通じて、新たな協力、連携等の関係の構築を模索する。

### (5) ウェブページによる情報提供

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を精査し、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。過去の情報はアーカイブ化等により整理する。

また、わ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。EXTEND2016 までに行った試験・評価の結果については、外国の機関からも照会があるので、英語による発信、提供に努める。



### (6) セミナー等の開催

EXTEND2016の下で、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公開セミナーを開催してきており、特に海外の講演者に依頼して動向の紹介を行うよう努めた。コロナ禍によりイベント運営のオンライン化が進み、海外の講演者への依頼が容易になっているので、本プログラムにおいても海外動向の把握、紹介を重視して公開セミナーを企画、開催する。その際はプログラム構成についても検討を行い、一般の方々に対してもわかりやすく情報を発信するよう努める。

### 3. 推進体制

EXTEND2016と同様に、本プログラムでも「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」を公開で開催し、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。技術的な検討を行う下部の委員会については、本プログラムの方向性を踏まえて検討体制の強化を図る。

なお、本プログラム期間が半ば経過した時点（策定後概ね4年経過時）において、本プログラムの進捗、達成状況等の振り返りを行うものとする。

## おわりに

本方針は、令和4年度から令和12年度（2030年度）に及ぶ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。

新たなプログラムであるEXTEND2022では、先行したEXTEND2010及びEXTEND2016の基本的理念を踏襲した上で、用いるべき試験法を完成させ、確立された新しい試験法を用いた試験・評価に乗り出すことも含め試験・評価の加速化を図る点は、これまでのアプローチの延長上に位置付けられる。その上で、検討対象物質として農薬、医薬品をはじめとするPPCPsを積極的に取り上げること、欧米で検討が進む新たな評価手法（NAMs）の活用方策を検討すること、リスク管理に係る制度下の評価体系における活用を念頭に置いた内分泌かく乱作用に関する評価の方策の提案を目指すことなど、新たな課題に取り組むこととした。これらを本プログラム期間内に達成すべく対応を進めていきたい。