

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の 対応（EXTEND2016）」による取組み状況等

令和4年（2022年）3月2日

環境省環境保健部

山崎 邦彦

環境省の山崎と申します。環境省の取組み状況について御報告申し上げます。

本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」の概要
2. EXTEND2016における取組状況
3. 環境中の医薬品等（PPCPs）への対応

2

本日の構成ですが、環境省で進めておりますEXTEND2016の概要と取組み状況を、例年と同様に御紹介します。今回は中田先生から環境中の医薬品等に関する研究の状況について御講演いただきましたので、環境中の医薬品等への対応の状況についても併せて御紹介いたします。

本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」の概要
2. EXTEND2016における取組状況
3. 環境中の医薬品等（PPCPs）への対応

3

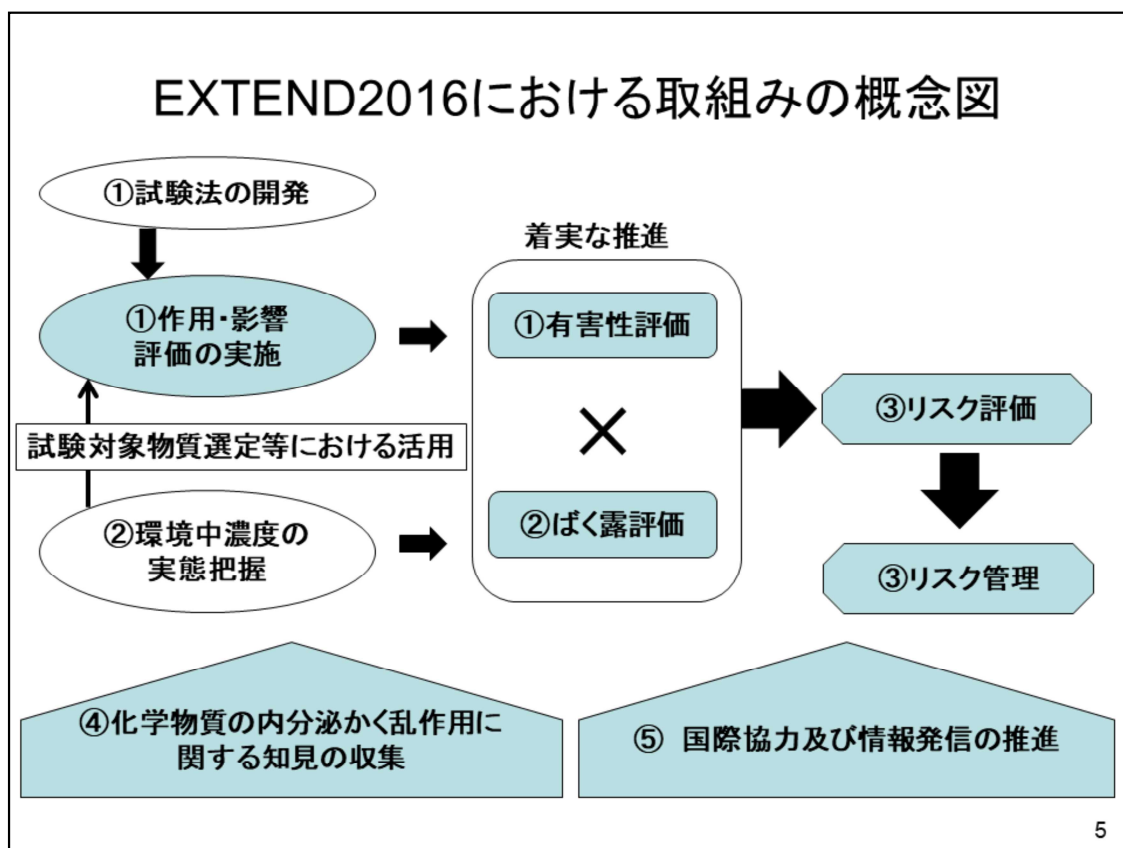
まずEXTEND2016の概要です。

EXTEND2016の概要

- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応
—EXTEND2016— [平成28年6月]
(EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption)
- EXTEND2010(H22～H28)の枠組みを整理統合し所要の改善を加え、5年間程度を見据えた新たなプログラムを構築
- 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
- 生態影響に関する検討を優先し、リスク管理に向けた議論を深めていく
- 国際協力を進めるとともに、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

4

これは毎年お示ししていますが、EXTEND2016は平成28年6月にスタートしました。環境省ではそれ以前より内分泌かく乱作用に関する検討を続けてきていますが、直前のEXTEND2010の枠組みを継承する形で新たなプログラムを構築しています。ここで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、必要に応じてそれを管理していくことを目標として、生態影響に関する検討を優先し、リスク管理に向けた議論を深めていくという形で進めてきています。



この取組みの概念図も毎年お示ししていますが、試験法を開発して作用・影響評価を実施し、有害性評価を進め、環境中の濃度の情報を踏まえたばく露評価の情報と併せてリスク評価、リスク管理につなげていくという形になっています。それに向けて、関連の情報収集、知見の収集、国際協力活動、情報発信の推進などを行っています。

評価の考え方

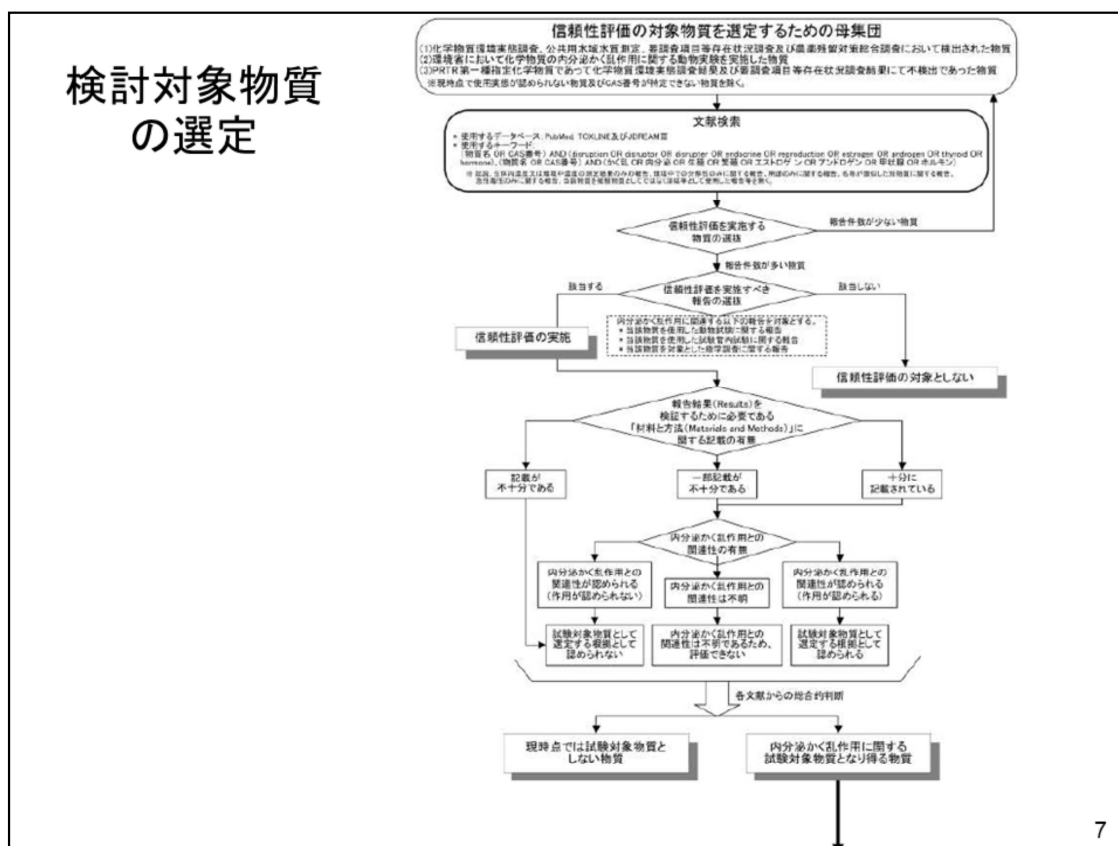
- 評価の対象生物
 - 水生生物: 魚類、両生類及び無脊椎動物
- 評価対象とする影響
 - 生殖に及ぼす影響－エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用
 - 発達(変態等)に及ぼす影響－甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用
 - 成長に及ぼす影響－幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用
- 検討対象物質の選定
 - 環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出する目的
→国内の環境調査で検出された物質等を母集団とする
 - 有害性に着目して既存知見を整理し、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を抽出
- 試験の実施と有害性評価
 - 2段階の試験・評価の枠組みを構築
 - 第1段階として、まず試験管内試験(*in vitro*試験)を実施し、その結果等を踏まえて生物試験(*in vivo*試験)を優先的に実施すべき物質を抽出

6

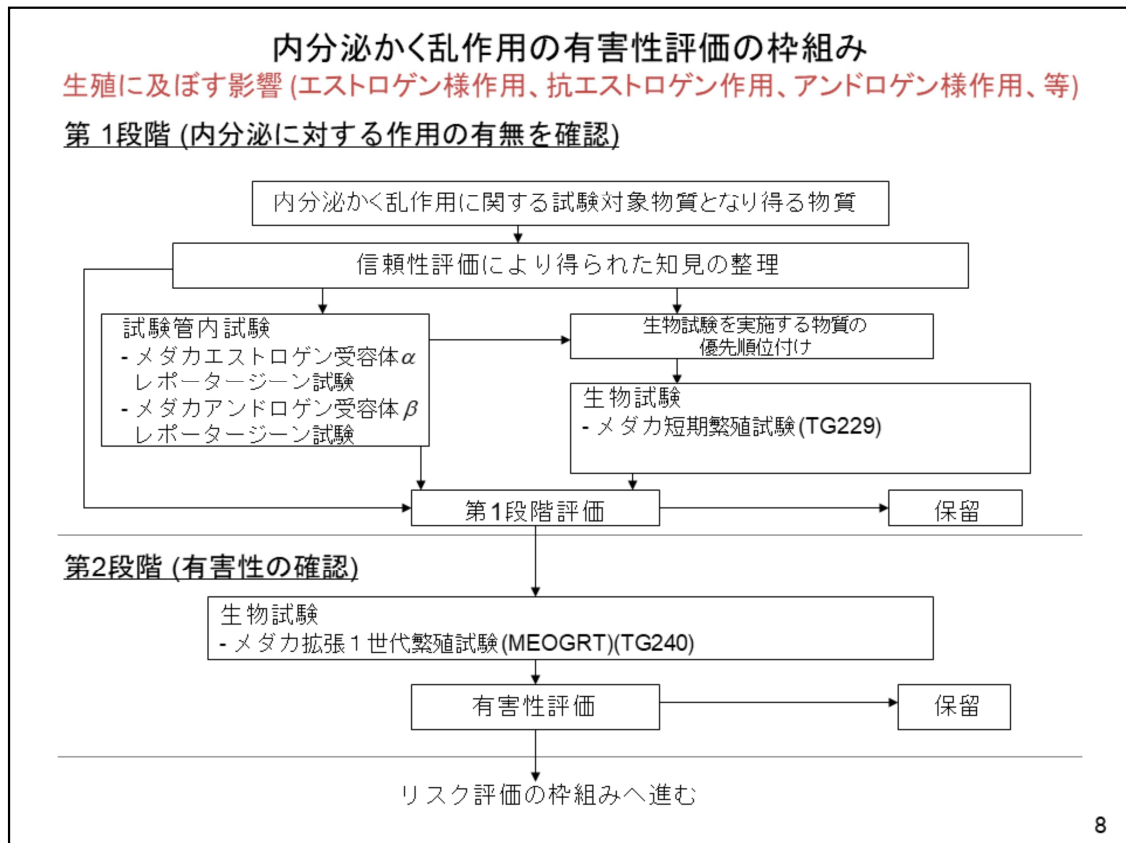
評価の考え方ですが、対象生物は水生生物として魚類、両生類、無脊椎動物とし、対象とする影響は、生殖、発達、成長に及ぼす影響を範囲としています。

これらに着目して、検討対象物質の選定は、環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出するという目的の下、国内の環境調査で検出された物質等を母集団として、それに対して有害性に着目して既存知見を整理し、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を抽出するという形で進めています。EXTEND2010の時代から2段階の試験、評価の枠組みを構築し、第1段階としては試験管内試験を実施して、その結果を踏まえて生物試験を実施するという形で、優先的に試験を実施すべき物質を抽出してきています。

検討対象物質 の選定



検討対象物質の選定のスキームです。母集団として環境中で検出された物質等をスタートとして、それに対して文献検索等を行って、得られた文献についての信頼性の評価を多くの専門家に御参画いただく作業班の中で行っていただきます。その結果、内分泌かく乱作用との関連性についての有無を確認し、それらの情報を総合的に判断して、内分泌かく乱作用に関する試験対象となり得る物質を選んでいくというプロセスです。



2段階の試験・評価の枠組みの一例ですが、これはエストロゲン作用等の生殖に及ぼす影響を評価する枠組みです。第1段階と第2段階の2段階に分かれており、第1段階は作用の有無を確認する段階として、試験管内試験と生物試験を順次行います。

そこから選ばれた物質は次のステップに進みますと、第2段階として長期の生物試験を行って有害性の確認をします。その有害性の評価と環境中の存在状況の情報により、リスク評価を行うという流れになっています。

本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」の概要
2. EXTEND2016における取組状況
3. 環境中の医薬品等（PPCPs）への対応

EXTEND2010及びEXTEND2016 における試験法開発

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 レポーター遺伝子試験	◎メダカによる魚類短期繁殖試験 (FSTRA、OECD TG229) (◎メダカによる21日間魚類試験 (OECD TG230)の既存知見も参照)	◎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 レポーター遺伝子試験	◎メダカによる魚類短期繁殖試験 (FSTRA、OECD TG229) (◎メダカによる21日間魚類試験 (OECD TG230)の既存知見も参照)	◎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 レポーター遺伝子試験	○幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験 (JMASA)	◎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 遺伝子試験	◎両生類変態試験 (AMA、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 容体レポーター遺伝子試験	○ミジンコ幼若ホルモン短期スクリー ニング試験 (JHASA)	◎オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG221 ANNEX 7)
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 容体レポーター遺伝子試験	△ミジンコ脱皮ホルモン作用検出試 験	◎オオミジンコ繁殖試験 (OECD TG221 ANNEX 7)

注： ◎開発済み、○開発中(完成間近)、△開発中

EXTEND2016における試験法開発の状況です。一番左の列にあるさまざまな作用に対して、2段階の試験・評価の枠組みで用いる第1段階試験管内試験、第1段階生物試験、それから第2段階の生物試験の開発状況を示しております。◎は開発済みのもので、EXTEND2010及び2016の下で試験法開発を進めてきた結果、開発済みの試験法もかなりありますが、まだ開発中のものも残っています。

試験・評価の進展 [1/2]

○検討対象物質の選定

- これまでに検討対象物質として計219物質を選定
- 206物質について既存知見の信頼性評価を実施し、155物質を「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」、51物質を「現時点では試験対象物質としない物質」と結論付け

○第1段階試験管内試験の実施状況

- 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」のうち、107物質を対象として、延べ403項目の試験管内試験を実施、うち試験結果が陽性であったものは、40物質48項目

○第1段階生物試験の実施状況

- 試験管内試験が陽性であった22物質について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験（OECD TG229）を実施。うち11物質について、エストロゲン様作用を確認。2物質については抗エストロゲン様作用、17物質についてはメダカの産卵数の減少を確認

11

試験・評価の進展です。検討対象物質はこれまで約200ほど選んできていて、順次信頼性評価を行い、第1段階の試験管内試験は100物質ほどを対象として400項目の試験を実施しています。

それを受けて、第1段階生物試験を22物質について行い、エストロゲン作用を確認したのが11物質、等となっています。

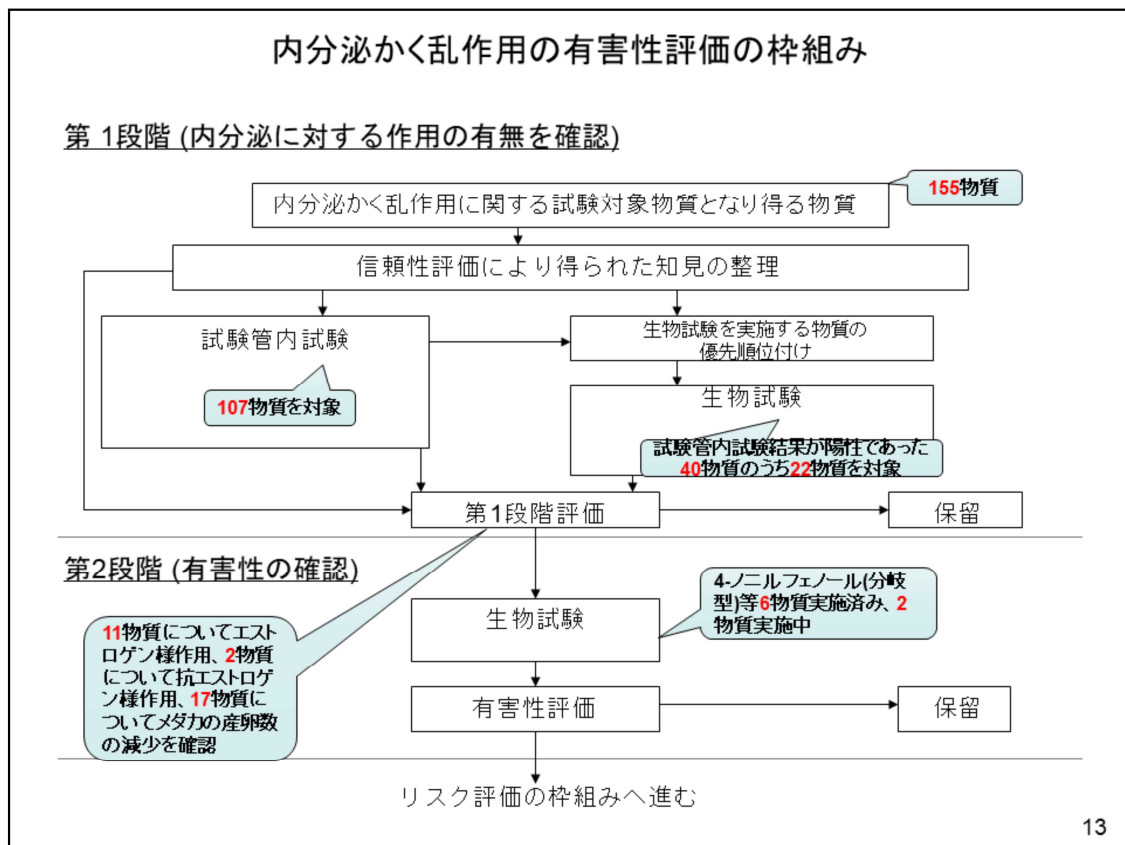
試験・評価の進展 [2/2]

○第2段階生物試験の実施状況

- ・ 平成27年(2015年)にOECDテストガイドラインとして採択されたメダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT)について、試験法としての検証を続けつつ、EXTEND2016における第2段階試験として試験を実施
- ・ 平成27年度(2015年度)に4-ノニルフェノール(分岐型)を対象としてMEOGRT試験を実施。これにより、同試験の適用性に関する知見が得られ、当該物質がメダカに対してエストロゲン様作用を示すこと及びメダカの繁殖に対する有害性を示すことを確認(繁殖に及ぼす最低影響濃度は、 $1.27 \mu\text{g/L}$)
- ・ 以後順次MEOGRT試験を実施
 - ビスフェノールA(2016年度)
 - 4-*tert*-オクチルフェノール(2017～2018年度)
 - エストロン(2017～2018年度)
 - 17 α -エチニルエストラジオール(2019～2020年度)
 - リン酸トリフェニル(2019～2020年度)

12

第2段階生物試験は、OECDでテストガイドラインとして採択されたメダカ拡張1世代繁殖試験—MEOGRT（メオグルト）について、試験法としての検証を続けつつ、第2段階生物試験として試験を実施してきております。4-ノニルフェノールを筆頭にして試験を行ってきており、ここには記載していませんが、本年度から来年度にかけて次の2物質の試験を開始しているところです。結果が出るにはまだしばらくかかります。



ここにあるのは物質数ですが、ここに赤字で示したような形で試験が進捗しています。下のほうの段階になりますと、試験をしている物質は限られてきます。

日英共同研究

平成11年3月のG8環境大臣会合を契機に開始し、5年を単位として環境中の挙動やばく露、試験法、発現機構、生物実態等に関する研究を実施。

【第5期日英共同研究】

2020年(令和2年)4月より、第5期共同研究を開始。従来の「化学物質の内分泌かく乱作用」に加え、「新たな懸念となる汚染(contaminants of emerging concern)」も対象領域とすることとした。

- ・共同研究課題は、従来同様4課題(コアプロジェクト1~4)を設定。
- ・研究協力に加え、行政間の連携、協力を強化。

【第23回ワークショップ】

- ・2021年(令和3年)11月にオンライン開催
- ・両国の研究担当者より、4つのコアプロジェクトの研究成果について報告が行われ、次の1年間で進めるべき共同研究の内容について議論。
- ・化学物質の内分泌かく乱作用に係る行政施策の動向、関連する分野の研究等について日英双方より報告。

14

EXTEND2016の下で行っている日英共同研究の概要です。平成11年の環境大臣会合を契機として開始され、5年単位で研究を進めてきています。本日御講演いただきました小林先生の研究も、この日英共同研究の一環として実施いただいています。現在は第5期で、従来と同様に4つのコアプロジェクトを設定して共同研究を進めていますが、あわせてイギリスとの行政間の連携・協力も強化してきています。これまでは毎年対面のワークショップでしたが、こういう御時世ですので、今年度は11月にオンラインでワークショップを開催しました。

日米二国間協力

【概要】

平成16年1月の日米合同企画調整委員会において、日米二国間協力を進めることで合意。米国環境保護庁（USEPA）との間で、生物の繁殖への影響等を評価する試験について、技術的な課題の検討、試験法の開発及び OECDでのテストガイドライン化に向けた取り組みを進めるとともに、内分泌かく乱作用を含む化学物質の生態影響評価に関する情報交換等を実施してきた。

【成果】

魚類を用いる試験では、日米共同でメダカ多世代試験を開発し、平成 27 年にメダカ拡張一世代繁殖試験（Medaka Extended One-generation Reproduction Test: MEOGRT）が OECD テストガイドライン TG240 として採択された。

両生類を用いる試験では、日米共同で両生類を用いる試験を開発し、平成 27 年に幼生期両生類成長発達試験（Larval Amphibian Growth and Development Assay: LAGDA）が OECD テストガイドライン TG241 として採択された。

【現在の取組】

化学物質の内分泌かく乱作用を含む生態影響に関して、日米両国で実施された魚類又は両生類を用いる生物試験、試験管内試験等のデータ共有を図るとともに、内分泌かく乱作用に関する試験、評価手法、評価の実施状況等についての情報交換を実施。

15

これはアメリカとの二国間協力事業です。こちらも歴史は古くて、2000年代の初め頃にスタートし、主に試験法開発の面で協力を進めてきました。共同で開発を進めたMEOGRTやLAGDAという試験法がOECDのテストガイドラインとして採択されたことが、大きな成果です。

日米両国でそれぞれ内分泌かく乱作用に関する試験、評価のプログラムを動かしています。アメリカ側はEDSP（内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム）というプログラムですが、現在は日本のEXTENDとアメリカのEDSPと両方で実施された試験の結果などのデータ共有を図りつつ、内分泌かく乱作用に関する試験、評価手法や評価の実施状況について情報共有、情報交換を進めています。

EXTEND2016の進捗等に関する振り返り

- 背景等

- 「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」の策定(平成28年6月)から既に5年が経過
 - その進捗状況等について振り返りを行い、今後の進め方について検討を行う。

- 実施中の作業

- － EXTEND2016の進捗状況、成果等に関する情報のとりまとめ
 - － 内分泌かく乱作用に関する欧米諸国の動向に関する情報を収集、整理

- 今後の予定

- － 「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」の意見を踏まえつつ、令和4年度に今後の進め方についてとりまとめを予定

16

EXTEND2016を策定してもう5年経過していますので、現在その進捗状況について振り返りを行い、今後の進め方について検討を行っています。現在ここにあるような作業を進めており、化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会の御意見もお伺いしつつ、令和4年の夏ごろになると思いますが、今後の進め方についての取りまとめを予定しています。

本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」の概要
2. EXTEND2016における取組状況
3. 環境中の医薬品等（PPCPs）への対応

17

最後に環境中の医薬品についての対応について御紹介いたします。

環境中の医薬品等に関する検討の契機

- 背景
 - 環境中に存在する医薬品の検出に関する研究報告
 - 医薬品、化粧品(日焼け止め等)が環境中の生物に及ぼす影響(生態リスク)に対する懸念の指摘
 - 米国環境保護庁(USEPA)におけるPPCPs(Pharmaceuticals and Personal Care Products)に関する調査研究の進展
 - 国際的な化学物質管理に対する戦略的アプローチ(SAICM)において、環境中残留医薬品(Environmentally Persistent Pharmaceutical Products: EPPP)を新規政策課題(Emerging Policy Issue)として選定
- 検討対象
 - 環境中に存在するの医薬品等の生物影響に着目
 - 対象とするPPCPs: 医薬品のほか、医薬部外品、動物用医薬品、化粧品等を含む

18

環境中に存在する医薬品の検出について、2010年以前に環境化学分野で研究報告が多数なされ、こういったものが生物に及ぼす影響に対する懸念の指摘も出てきました。米国のUSEPA（環境保護庁）では、ここにあるPPCPsという物質群についての調査研究を進めていました。一方、SAICM（サイカム）と呼ばれている国際的な戦略的アプローチの中で、環境中の医薬品を新規政策課題として選定しました。これらを踏まえ、環境省では環境中に存在する医薬品の生物影響に着目して、ここに挙げた物質群について情報収集を進めてきました。

環境中の医薬品等に対するアプローチ

- 製造使用量が多いPPCPs (Pharmaceuticals and Personal Care Products) 等について、国内環境中の存在状況及び生態毒性に関する既存知見を収集・整理
- 環境リスク(生態リスク)が高そうなPPCPsの絞り込み
- 水生生物に対する生態毒性の知見が不足する場合は、**生態毒性試験**を実施して充足
- 全国レベルの環境調査(**化学物質環境実態調査**:いわゆる「**黒本調査**」)を実施し、環境中の存在状況を把握
- **化学物質の環境リスク初期評価**(いわゆる「**グレー本**」)により、生態リスク評価を実施
- これらの結果を踏まえ、環境リスクが懸念されるPPCPsを抽出

19

そのアプローチですが、製造使用量が多いこういった物質群についての情報を収集・整理し、環境リスクが高そうなPPCPsを絞り込んだ上で、十分な知見がなかった場合には生態毒性試験を実施してそれを補い、また全国レベルの環境調査を環境省の調査事業の中で実施します。そういった情報を踏まえて、化学物質の環境リスク初期評価を実施して、リスクが懸念される医薬品等を抽出していく流れになっています。

医薬品等 (PPCPs) の環境調査

化学物質環境実態調査(「黒本調査」)により実施

- R2年度初期環境調査(2020年)
アンピシリン、イマザリル、クロフィブラート及びその代謝物、ベンゾフェノン-4、ベンラファキシン及びその代謝物
- R1年度初期環境調査(2019年)
アゾキシストロビン類(2物質)、ピリドスチグミン、塩酸メトホルミン
- H30年度初期環境調査(2018年)
アジルサルタン、クロミプラミン、ヒドロクロロチアジド、クロトリマゾール、サリチル酸ナトリウム、ベザフィブラート、アルベンダゾール及びその代謝物、ケトプロフェン、フルボキサミン
- H28年度初期環境調査(2016年)
ジクロフェナク、セルトラリン、フェニトイン、パロキセチン
- H26年度初期環境調査(2014年)
エリスロマイシン及びクラリスロマイシン並びにその他マクロライド化合物等(計11物質); オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びその他テトラサイクリン化合物並びにその代謝物質(計5物質); スルファメトキサゾール及びその他スルファニルアミド化合物並びに2,4-ジアミノピリミジン化合物(計26物質); トリクロサン

20

化学物質環境実態調査を実施したPPCPsを挙げてみました。毎年環境省内で黒本調査に対する調査要望を出しますと、分析法を開発して環境調査をして、その結果を精査して報告するまでに2～3年かかります。詳しくは環境省のホームページでも公開しておりますので、御関心がありましたら御覧いただければと思います。

医薬品等(PPCPs)の生態リスク評価

- 「化学物質の環境リスク初期評価」(通称「グレー本」)
 - 通常の生態リスク評価の方法により、スクリーニングレベルの評価を実施
 - リスク評価結果
 - ・ 詳細な評価を行う候補: クラリスロマイシン、スルファメトキサゾール
 - ・ 更なる関連情報の収集が必要: ロキシスロマイシン、エリスロマイシン、ジクロフェナク、リモネン、スルファジアジン、リンコマイシン
 - ・ 現時点では更なる作業の必要性は低い: セルトラリン、トリメプリーム、パロキセチン、フェニトイン
 - さらにPPCPsについて、順次リスク評価を実施中
- PPCPsの生態リスク評価において留意すべき事項
 - 既存の典型的な生態リスク評価の方法でよいのか？
新たに注目すべき生物群、影響、エンドポイント等はあるか？
 - 生体内の代謝産物や環境中での分解産物をどのように扱うか？
同様の構造や作用を有する物質を合わせて評価すべきではないか？
→ 複合影響評価(mixtures assessment)の視点

21

それを受けまして、これも環境省の事業ですが、スクリーニングレベルのリスク評価を実施しています。この結果のあらましですが、詳細評価を行う候補として、クラリスロマイシンやスルファメトキサゾールなどが挙がってきています。環境調査を行った医薬品等はまだまだいろいろありますので、順次リスク評価を進めています。

医薬品についてこういったリスク評価を行う際に留意すべき事項として、工業的に製造される普通の化学物質について行っている典型的なリスク評価でいいのかという課題があり、新たに注目すべき点があるかどうかについて、専門家に参画いただいている研究班で検討を進めています。また、環境研究総合推進費等の研究事業の中でもそういった研究を進めていただくべく、行政ニーズを挙げることも行いました。

また、医薬品そのものだけでなく、生体内の代謝産物や環境中の分解産物も一緒に見なくてはいけないかもしれないという課題もあり、いわゆる複合影響評価の視点も併せて考えるべきかもしれません。

御静聴ありがとうございました

環境省における化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討等は、毎年度の環境省請負事業を通じて実施しています。その運営及び実施に対し指導・関与・協力いただいている多くの方々に感謝致します。

「化学物質の内分泌かく乱作用」に関する環境省サイト
<http://www.env.go.jp/chemi/end/index.html>

22

環境省からの内分泌かく乱作用と環境中の医薬品に関する検討の概要についての御紹介は、以上です。