

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応（EXTEND2022）」等について

令和5年（2023年）2月14日

環境省環境保健部

山崎 邦彦

環境省環境保健部の山崎でございます。本日はこの表題で御紹介させていただきます。

EXTEND2022の策定

- 「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND 2016－」の策定から5年が経過したことを受け、令和3年度よりその振り返りを実施
- その過程で、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」(座長：井口泰泉横浜市立大学特任教授)及びその下部委員会からも意見を聴取
- この振り返りを踏まえ、令和4年10月にEXTEND2016を受け継ぐ新たなプログラムとして「**化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2022－**」を策定、公表
(EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption)
https://www.env.go.jp/chemi/risk_assessment.html
- EXTEND2010以来の基本理念を踏襲しつつ、既に確立した試験・評価の枠組みを維持した上で、さまざまな新たな課題に取り組んでいく

2

環境省では長らく内分泌かく乱作用に関する検討をやってきました。これまでのプログラムはEXTEND2016でしたが、策定から5年が経過したことを受け、令和3年度よりその振り返りを実施しました。その過程で、関係の先生方からも御意見をお伺いし、それを踏まえて昨年の10月に新しいプログラムとして、「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2022－」を策定・公表しました。

EXTEND2010以降、OECDなど国際的な場でも御紹介してきており、外国でも既に知られてきておりますので、数字だけ変えて同じ名前にしました。EXTEND2010以来の考え方を踏襲しつつ、既に確立した試験評価の枠組みを維持した上で、新たな課題に取り組んでいくものとしております。

本日の構成

1. 化学物質の内分泌かく乱作用に関するプログラムの概要
2. これまでの進捗と成果
3. EXTEND2022の概要

3

本日は、これまで進めてきたプログラムの概要を紹介し、その進捗と成果を簡単に紹介した後、最後に新しいEXTEND2022の概要をお話しします。

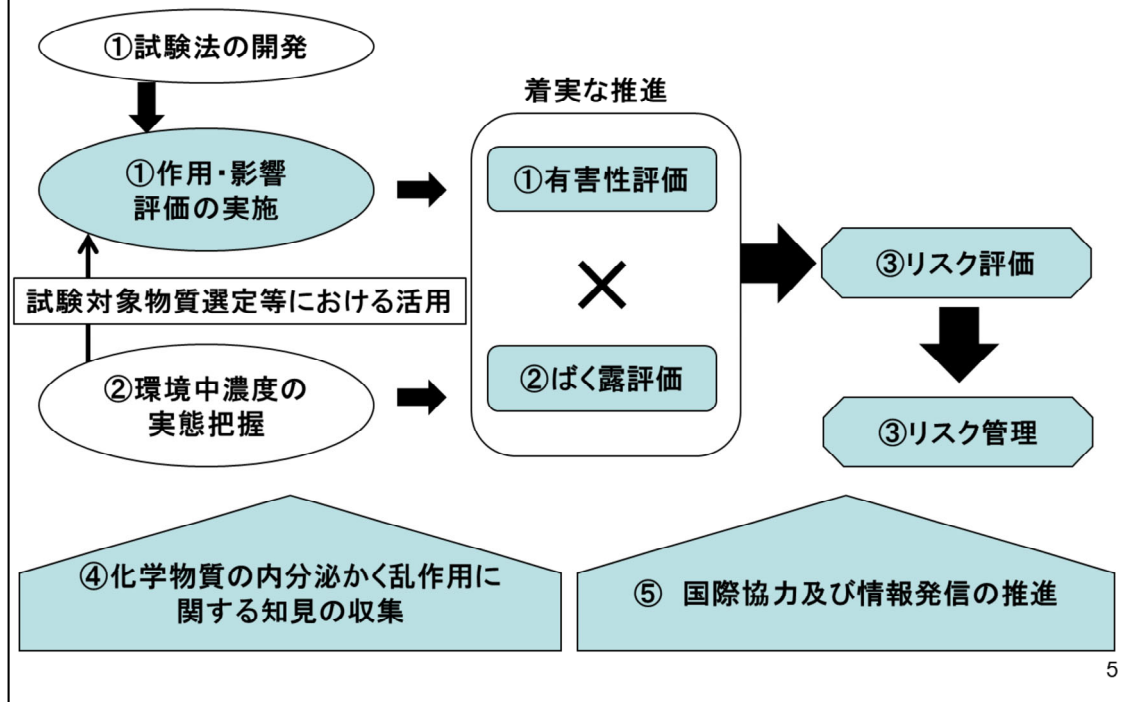
これまでのプログラム:EXTEND2016

- 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

これまでのプログラムです。平成28年6月に策定したEXTEND2016では、それ以前に構築した枠組みを基に進めてきました。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にして、リスク管理に向けた議論も深めていくという形で進めてまいりました。

取組みの概念図(EXTEND2016)



取組みの概念図です。試験法の開発から始まって、作用・影響評価を実施して、それを受けて有害性の評価を行う。あとは環境中の化学物質の濃度の実態把握を踏まえたばく露評価を踏まえて、③リスク評価からリスク管理につなげるという形になっております。このプログラムでは、①の試験法の開発と作用・影響評価の実施、それを受けた①の有害性評価が中心で、それをサポートするものとして④の知見収集、⑤の国際協力等を併せて実施してきました。

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

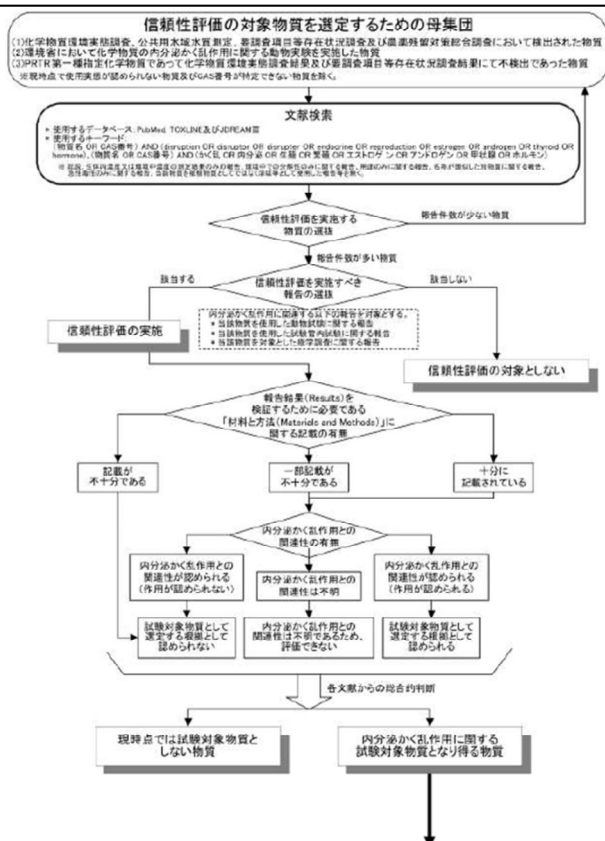
6

評価の考え方は、これまでもお示したとおりで、基本的に変わっておりません。環境中の生物に対する評価を、水生生物を対象として行っており、対象とするのは、生殖、発達、成長に対する影響です。

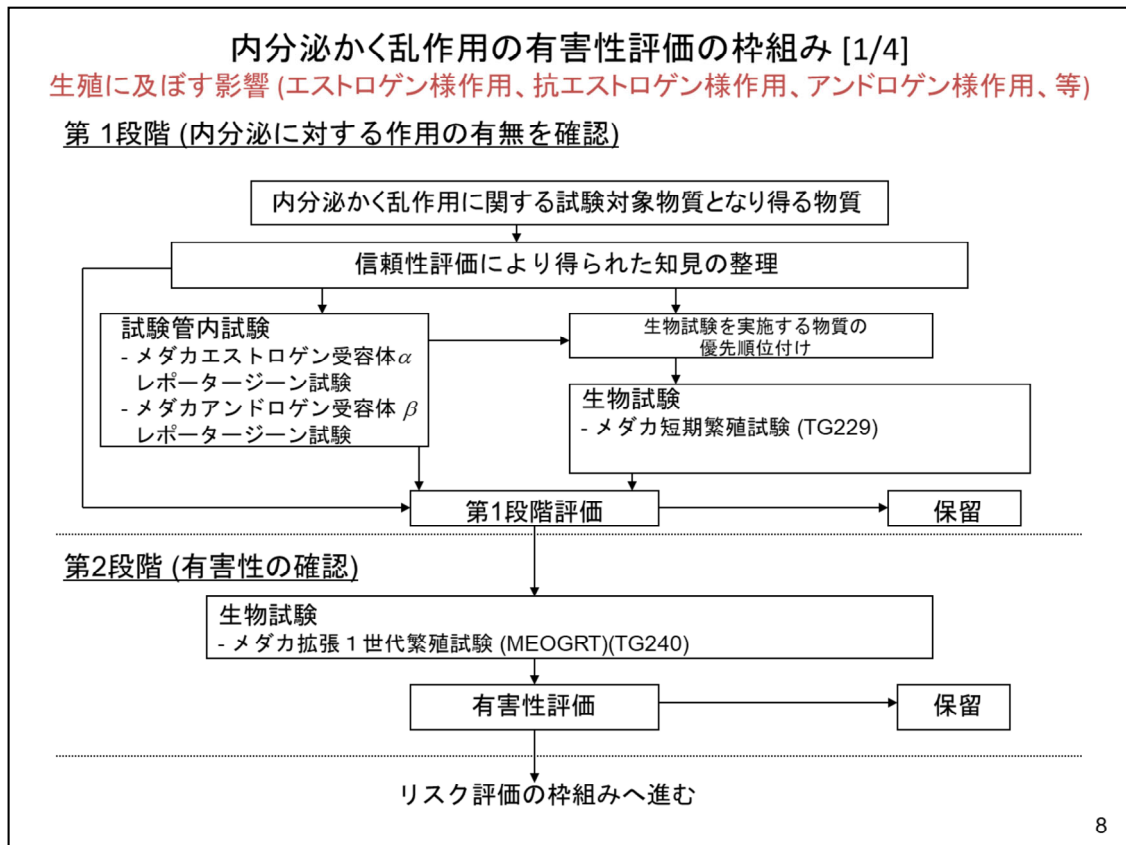
検討対象物質の選定は、環境リスクが懸念される物質を効率的に抽出するという目的で、これまで国内の環境調査で検出された物質等を中心に母集団としてきました。その上で、有害性に着目して既存知見を整理して、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を抽出します。

本プログラムでは2段階の試験評価の枠組みをつくっており、第1段階から順次、簡単な試験から順次難しい複雑な試験へと進める中で、優先的に検討を実施すべき物質を絞り込んでいくことを進めてきました。

検討対象物質 の選定



これは毎年お見せしている細かい図です。検討対象物質の選定では、最初に環境中で検出された物質等を母集団として、その上で既存の知見を広く集め、そこから内分泌かく乱作用に関係しそうな知見を拾い上げてきて、その信頼性が十分あるかどうかを吟味し、専門家の間で総合判断いただきます。これを踏まえて、「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」、要するに次の段階に向けた試験候補物質を選んでいくというプロセスになっています。



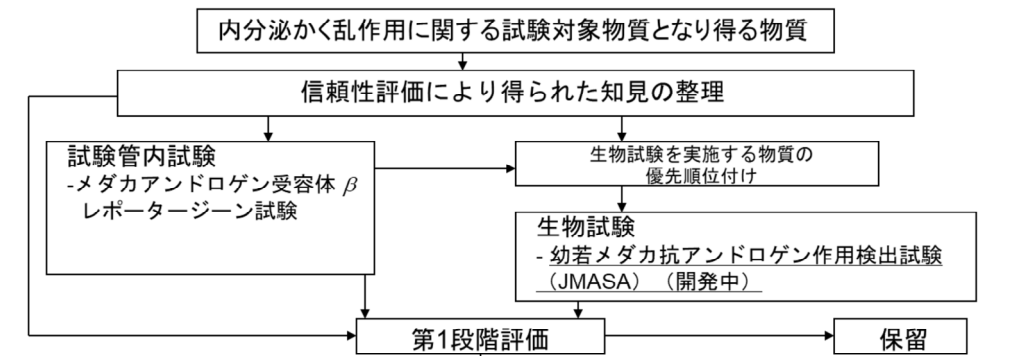
ここから同じスタイルの図が4枚続きます。2段階の試験評価スキームと呼んでいる図です。先ほど申しました試験候補物質が一番上にあり、それに対して試験を順次進めていきます。まずは第1段階で、試験管内試験を行って、その結果を見て優先順位づけをして、次に第1段階の生物試験を行います。この結果をもとに第1段階の評価を行います。その結果を受けてさらに必要なものは第2段階に移行し、より複雑で時間のかかる長期の生物試験を行って評価をしていく、という流れになっています。

1枚目の図は、一番上にありますように生殖に及ぼす影響として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となっています。これは既に動いてきたスキームであり、最初に試験管内試験を行い、続いて第1段階の生物試験としてメダカの短期繁殖試験（OECDテストガイドラインNo. 229）を行い、さらに必要なものについては第2段階の試験としてメダカ拡張1世代繁殖試験（MEOGRT、OECDテストガイドラインNo. 240）を行うという流れです。

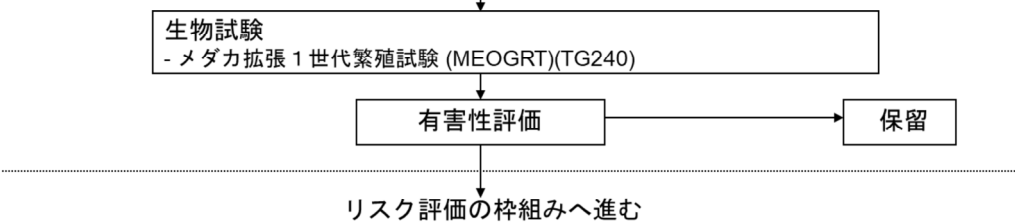
内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み [2/4]

生殖に及ぼす影響 (抗アンドロゲン様作用、等)

第1段階 (内分泌に対する作用の有無を確認)

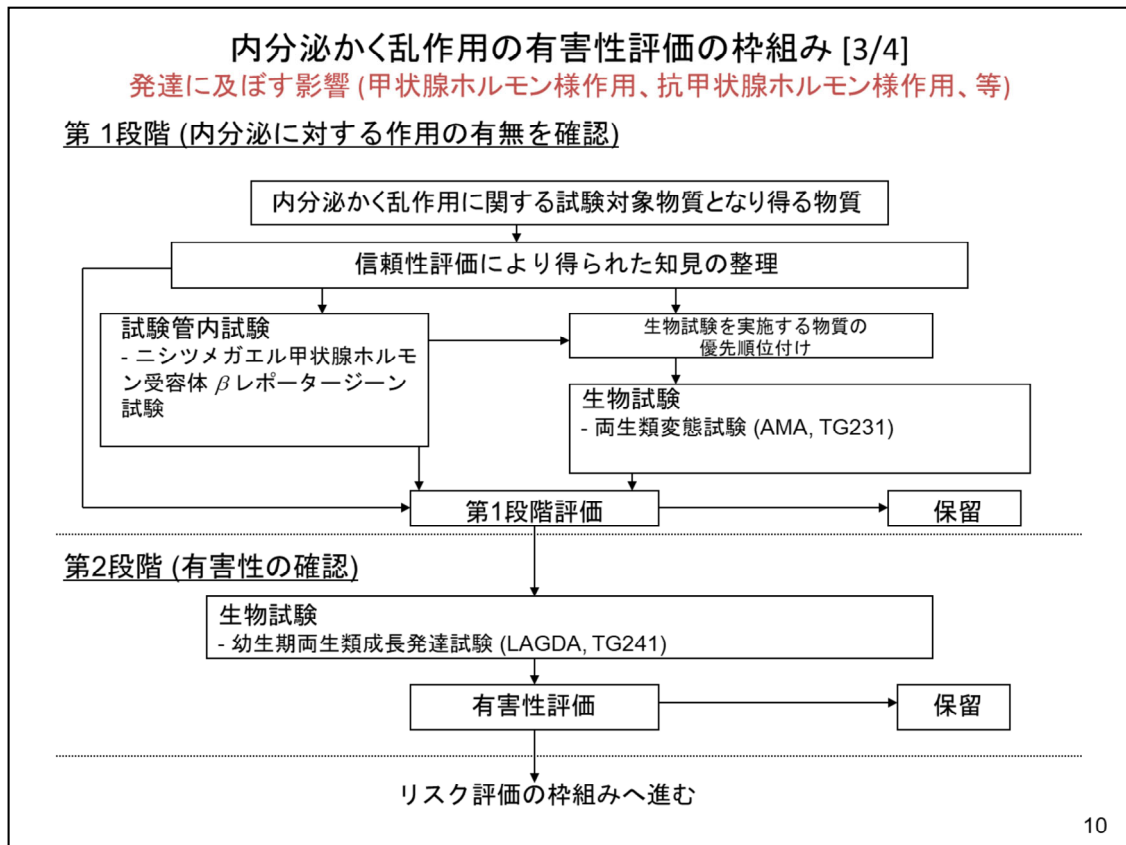


第2段階 (有害性の確認)

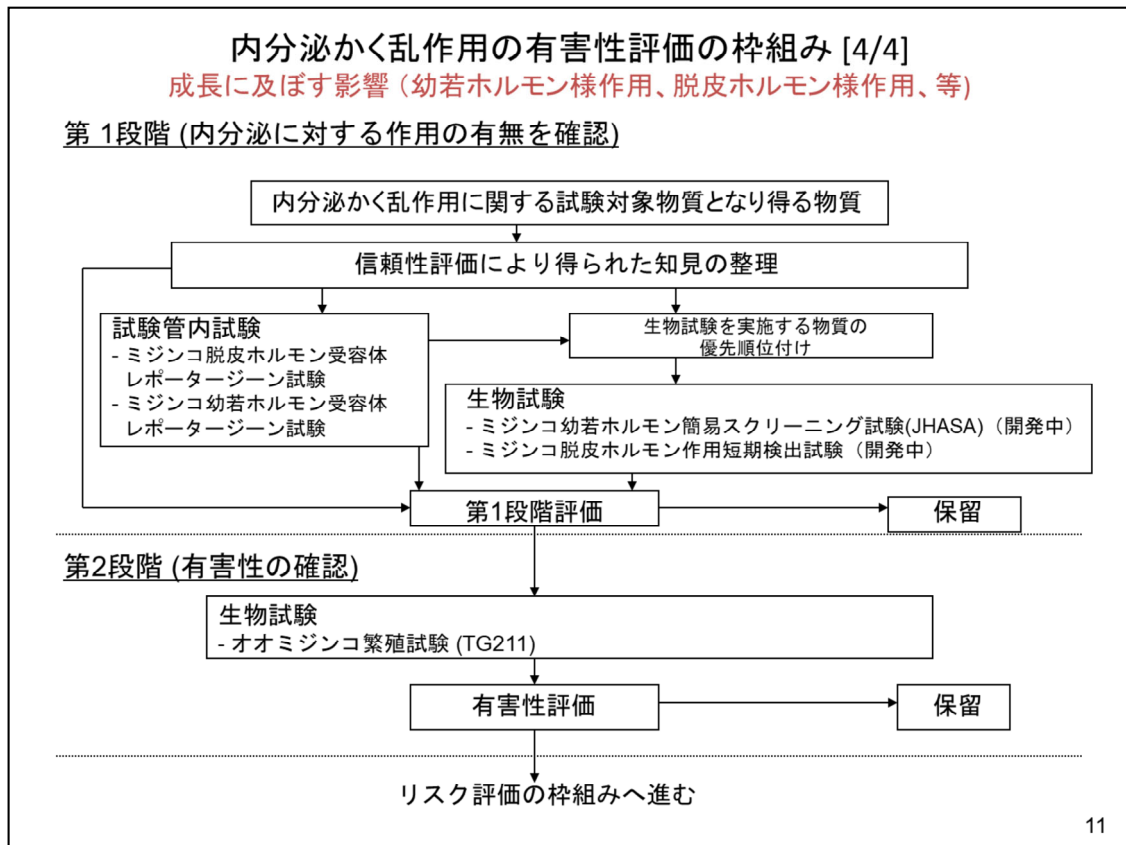


9

これが2枚目になります。抗アンドロゲン様作用に関するもので、基本的な骨格は同じですが、一部試験が未完成です。第1段階の生物試験では、幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験 (JMASA) が現在開発中です。日本で試験法を開発し、OECDテストガイドラインプログラムに提案したのですが、現在OECDで最終的にガイダンスドキュメントにすべく、確認を進めてもらっています。今年の春に認めてもらうことを目指しています。第2段階試験は、同じくメダカ拡張1世代繁殖試験を置いています。



3枚目は、発達に及ぼす影響に関するものです。試験の体系は既に同じようにできています。初めの試験管内試験は、ニシツメガエルの甲状腺ホルモン受容体を用いたレポーター遺伝子試験で、第1段階の生物試験は両生類の変態試験（OECDのテストガイドライン No.231）です。第2段階としては、幼生期両生類成長発達試験（LAGDA、OECDテストガイドライン No.241）です。このような体系はできていますが、このプログラムの中では生物試験を動かすには至っておりません。



4 枚目は成長に及ぼす影響で、にミジンコを使って評価をする体系になっています。ここはまだ開発中のものがあり、試験管内試験につきましても、幼若ホルモンの受容体を用いたものはまだ開発中です。第1段階の生物試験を2つ挙げていますが、このうちミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験（JHASA）は日本で開発してOECDテストガイドラインプログラムに提案したもので、OECDで検討いただいている段階です。第2段階は、ミジンコ繁殖試験を使う形になっていますが、まだスクリーニング段階の試験法が開発中なので、実際に動かすには至っていません。

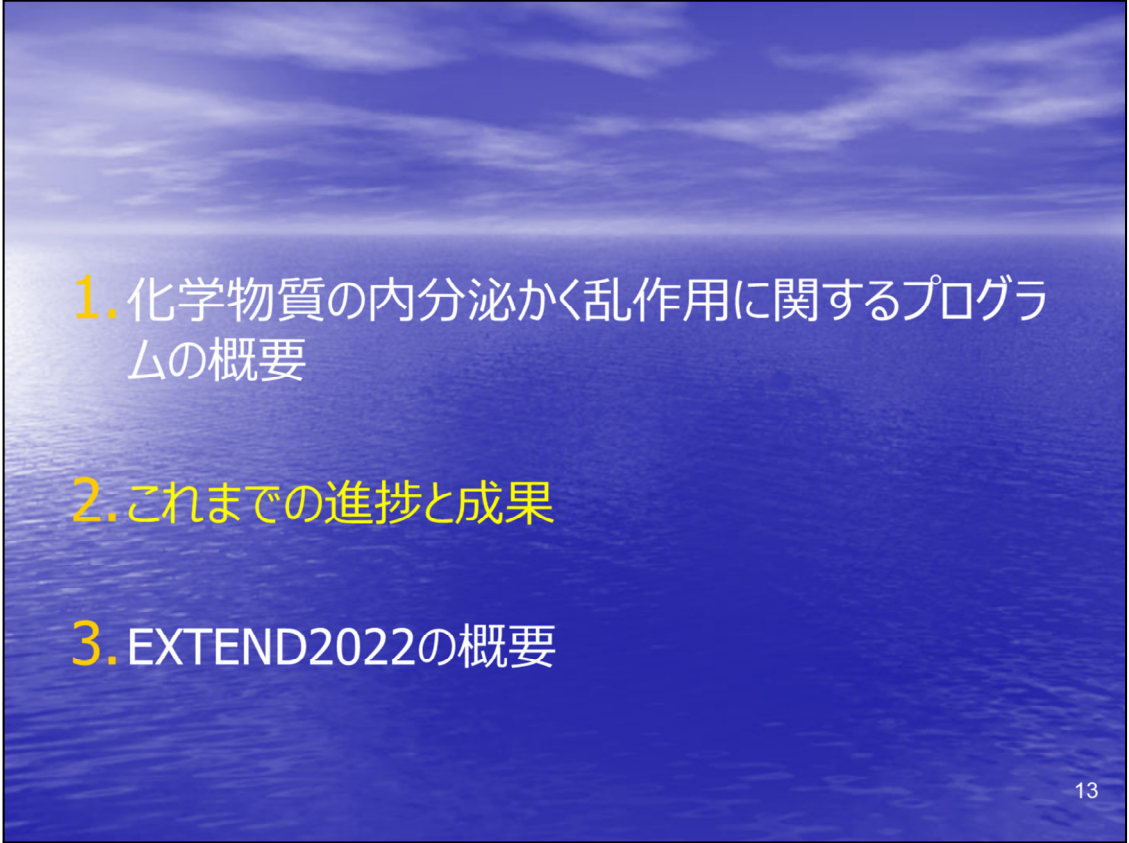
試験法開発の進捗状況

検出可能な作用	区分	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	◎メダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT)
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	◎メダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT)
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	◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT)
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(OECD TG231, AMA)	◎幼生期両生類成長発達試験(OECD TG241, LAGDA)
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簡易スクリーニング試験	◎オオミジンコ繁殖試験(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 TG211)検証中 ▽ミジンコ多世代試験

注: ◎開発済み、○開発中(完成間近)、△開発中、▽不採用

12

試験法開発の進捗状況を一覧表にまとめたものです。◎は開発済みのものですが、まだ開発中のものが幾つもあります。

- 
1. 化学物質の内分泌かく乱作用に関するプログラムの概要
 2. これまでの進捗と成果
 3. EXTEND2022の概要

13

続いて、これまでの進捗の成果について簡単に御紹介いたします。

これまでの成果 [1/2]

EXTEND2016を含むこれまでのプログラムで得られた成果

- **2段階の試験・評価枠組みの構築**

- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する2段階の試験・評価の枠組みを構築

簡易な試験から長期の詳細な試験へと段階的に進める手順

第1段階試験管内試験→第1段階生物試験→第2段階生物試験

- この枠組みの下、第2段階生物試験により確認された有害な影響に着目してリスク評価を行うもの

- **試験法の開発**

- この枠組みの下で用いる試験法の開発を推進
- 日米共同でメダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT)及び幼生期両生類成長発達試験(LAGDA)をOECDテストガイドライン化
- メダカやミジンコを用いるスクリーニング試験法について、現在OECDテストガイドラインプログラムにおいて日本主導で検討を推進中

14

最初2枚で、これまでのプログラムで得られた成果を簡単にまとめてみました。

2段階の試験評価の枠組みをつくって、その下で簡易な試験から長期の詳しい試験へと段階的に進める手順を取ってきました。先ほど図でお示しましたとおりです。この枠組みの下で第2段階生物試験によって確認された有害な影響に着目してリスク評価を行うという形にしています。

試験法の開発は、この枠組みの下で用いる試験法の開発を進めてきたもので、大きな成果としては日米共同でメダカ拡張1世代繁殖試験と、幼生期両生類成長発達試験をOECDテストガイドライン化したことが挙げられます。先ほど申しましたとおり、メダカやミジンコを用いるスクリーニング試験法については、現在OECDテストガイドラインプログラムにおいて日本主導で検討を進めています。

これまでの成果 [2/2]

・ 試験・評価の推進

- この枠組みに従い、環境中で検出された化学物質等を中心とする200を超える化学物質を対象として、内分泌かく乱作用に関する試験・評価を実施
- このうちノニルフェノール等6物質*1について、第2段階生物試験としてメダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT)を実施
- その結果は、化学物質審査規制法における優先評価化学物質のリスク評価や、化学物質の環境リスク初期評価において活用を開始

・ 国際協力

- 日英及び日米の二国間協力事業を通じて、試験・評価に関する共同研究、共同開発、情報交換等を推進
- その成果を本プログラムにおける試験・評価に反映

* 6物質: 4-ノニルフェノール(分岐型)、ビスフェノールA、4-t-オクチルフェノール、エストロン、17 α -エチニルエストラジオール及びリン酸トリフェニル

15

この枠組みの下で、環境中で検出された化学物質を中心とする200を超える化学物質を対象として、内分泌かく乱作用に関する試験評価を実施してまいりました。このうちノニルフェノール等6物質については、第2段階生物試験としてメダカ拡張1世代繁殖試験を実施しましたが、その成果は化学物質審査規制法（化審法）における優先評価化学物質のリスク評価や、環境省のスクリーニングレベルのリスク評価プログラムである「化学物質の環境リスク初期評価」において活用を開始している段階に至っています。

国際協力につきましては、イギリス及びアメリカとの二国間協力事業を通じて、試験・評価の共同研究や共同開発、情報交換を進めており、その成果はこのプログラムにおける試験評価に反映してきています。

試験・評価の実施状況（EXTEND2010～2016）

- 試験対象物質の選定
 - 検討対象物質の選定:228物質
 - 信頼性評価を実施:213物質
 - 「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」:159物質
- 第1段階試験管内試験
 - レポータージーンアッセイを実施:113物質（延べ428アッセイ）
 - 陽性の結果:44物質
- 第1段階生物試験
 - メダカを用いた魚類短期繁殖試験（FSTRA）を実施:23物質
 - 内分泌かく乱作用を示唆:14物質
 - 繁殖等に関する有害性を示唆:18物質
 - 両生類及び無脊椎動物に係る試験：未実施
- 第2段階生物試験
 - メダカ拡張1世代繁殖試験（MEOGRT）を実施:6物質
 - 内分泌かく乱作用を確認または示唆:6物質
 - 繁殖等に関する有害性を確認:6物質
 - 現在MEOGRTを実施中:2物質
 - 両生類及び無脊椎動物に係る試験：未実施

16

これは試験評価の実施状況を数字として並べたものです。多くの物質を評価対象としていますが、このプログラムの特徴として全ての物質について白黒はっきりさせることを目指すのではなく、効率よく問題がありそうなものを絞り込む形で先に進めています。先の方に進んだ物質として、これまでにメダカ拡張1世代繁殖試験を実施したものが6物質あり、さらに実施中が2物質あるという段階にきています。

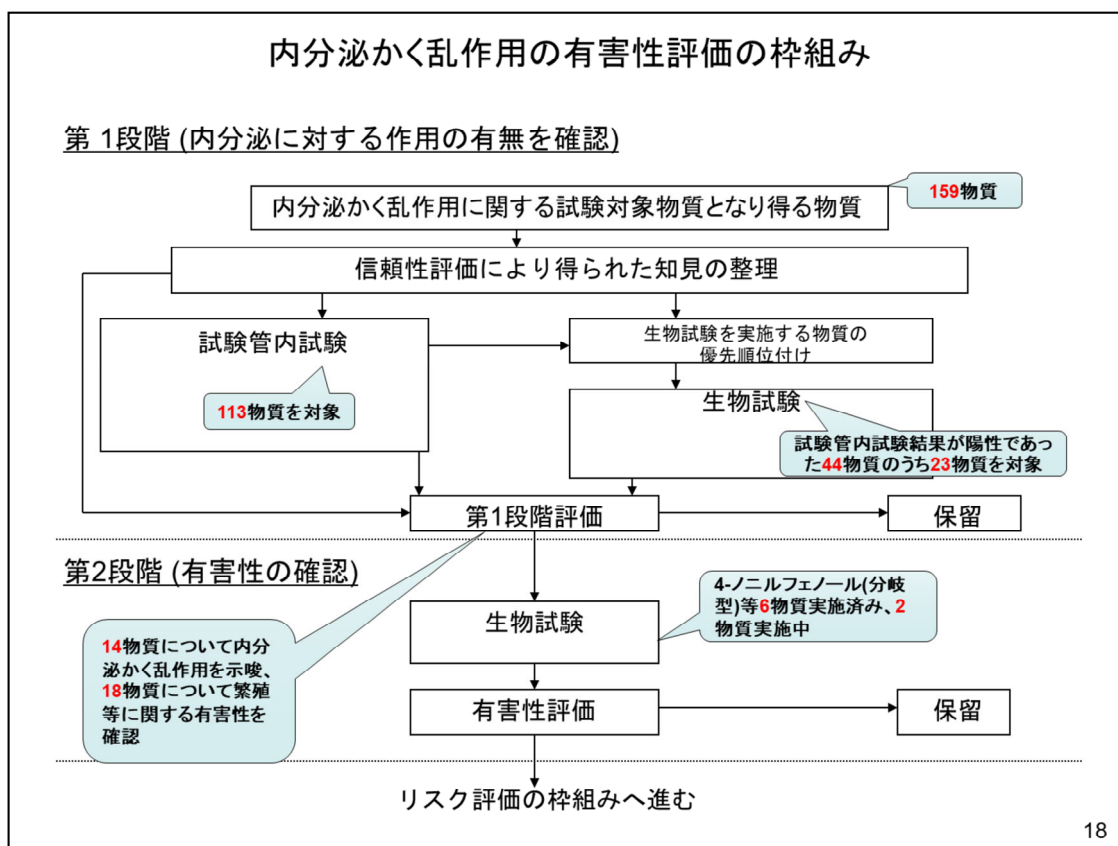
第2段階生物試験の実施状況

EXTEND2010及び2016において、メダカ拡張1世代繁殖試験（MEOGRT）を実施

	確認された作用	繁殖に及ぼす影響 最低影響濃度 (LOEC)	結果の活用等
4-ノニルフェノール (分岐型) [H27]	エストロゲン様作用	1.27µg/L	化学物質審査規制法の下、優先評価化学物質(ポリ(オキシエチレン)＝ノニルフェニルエーテル)のリスク評価において活用
ビスフェノールA [H28]	エストロゲン様作用	1,000µg/L	(化学物質審査規制法の優先評価化学物質)
4-tert-オクチルフェノール [H29～30]	エストロゲン様作用	9.91µg/L	(化学物質審査規制法の優先評価化学物質)
エストロン [H29～30]	エストロゲン作用	0.0891µg/L	化学物質の環境リスク初期評価を実施
17α-エチニルエストラジオール [R1～2]	エストロゲン作用	0.00748µg/L	化学物質環境実態調査の実施に向け、分析法を開発中
リン酸トリフェニル [R1～2]	(抗エストロゲン様作用またはステロイド合成阻害作用)	44.9µg/L	

17

この表は、第2段階生物試験であるメダカ拡張1世代繁殖試験を実施した物質の結果を挙げたものです。化審法のリスク評価や、環境省の環境リスク初期評価でこの結果が活用されたものもあります。



18

各段階の試験、評価に進んだ物質数を図に示したものです。詳細は省略します。

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24回ワークショップ】

- ・2022年(令和4年)10～11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。

19

日英共同研究の簡単な御紹介です。先ほど長江先生に御紹介いただきました研究も、この日英共同研究の一環として行ってきたものです。日英共同研究は長い歴史があり、現在は第5期の共同研究の段階です。その中で4つのコアプロジェクトを動かして研究を進めていただいております。研究の成果はこのプログラムに反映しています。

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1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。

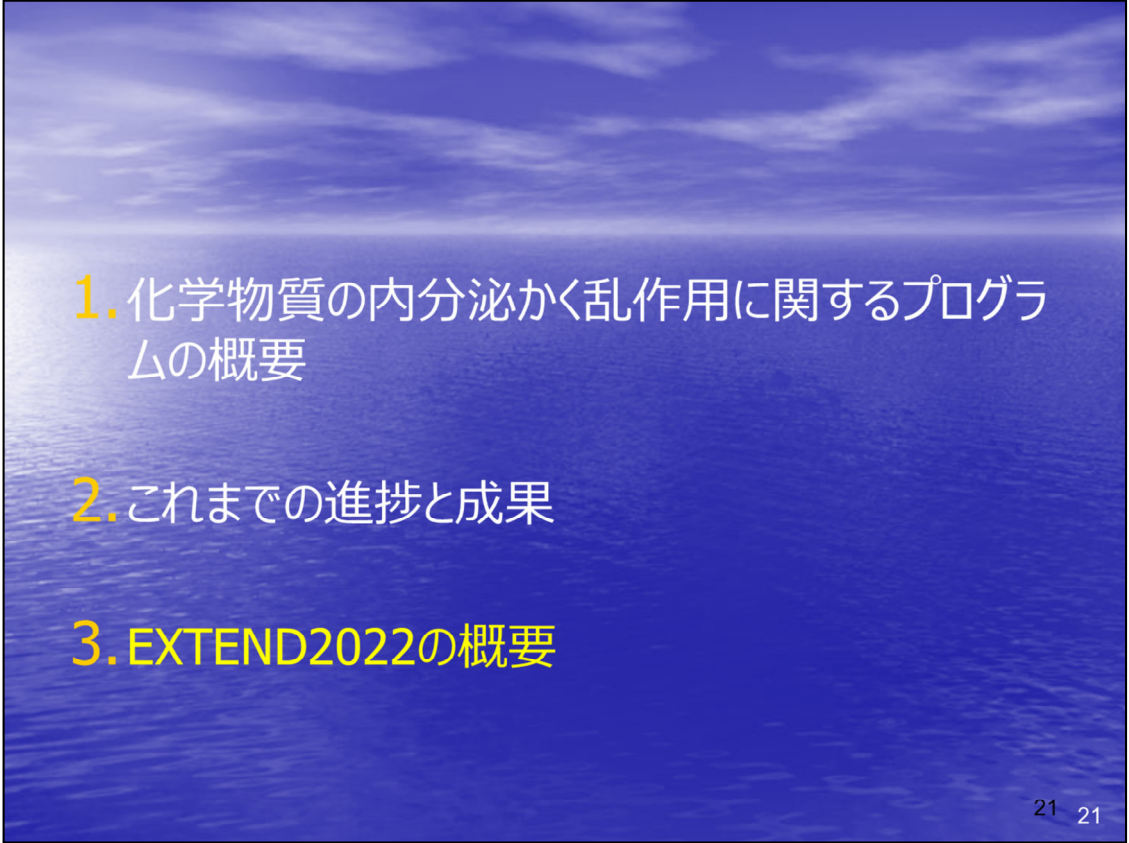
両生類を用いる試験では、日米共同で両生類を用いる試験を開発し、平成 27 年に幼生期両生類成長発達試験(Larval Amphibian Growth and Development Assay: LAGDA)がOECDテストガイドライン TG241 として採択された。

【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。

20

こちらは日米の二国間協力事業です。午前中に講演いただきました米国環境保護庁の Scott Lynn 先生が、アメリカ側のコンタクトパーソンを務めておられ、毎年定期的に会議を開催しつつ、過去には試験法の共同開発、現在はいろいろな試験評価手法に関する情報交換や、データ共有等を進めています。米国環境保護庁では、本日の御報告にもありましたように新たな評価手法(New Approach Methodologies)の検討も進めておられますので、今後ここで相談する話題になりそうに思います。

- 
1. 化学物質の内分泌かく乱作用に関するプログラムの概要
 2. これまでの進捗と成果
 3. EXTEND2022の概要

21 21

最後に、新しいEXTEND2022の概要を御紹介します。

EXTEND2022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

—EXTEND2022— [令和4年10月]

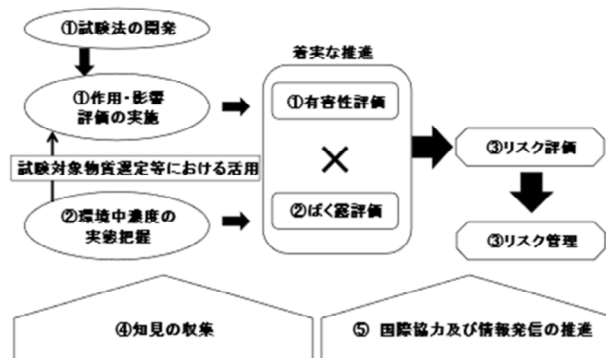
(EXTEND = Extended Tasks on Endocrine Disruption)

令和12年度(2030年度)を見据えた新たなプログラムとして構築

これまでと同様の構成

- 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 知見の収集
- ⑤ 国際協力及び情報発信の推進

図 EXTEND2022における取組みの概念図



22

タイトルは一緒で、概念図も一緒です。EXTEND2022の本文の記載されている構成も一緒ですが、異なる点は、今回は「2030年度を見据えた新たなプログラム」としたことです。これまでのプログラムでは、基本的に5年ぐらいの期間を想定していましたが、試験をして結果を出していくには5年では足りないと思込まれますので、令和12年度（2030年度）を見据えるものとなりました。

検討対象物質の選定

- 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、国際機関等で得られた知見を最大限活用。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、候補物質とすべきか否かを検討。
- 新たな評価手法に関する内外の研究の進展を踏まえ、その活用を積極的に検討。
- これまでの検討対象物質は、結果として一般的な工業化学物質(industrial chemicals)が中心。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。

23

新しいEXTEND2022の論点を順次御紹介いたします。

まずは検討対象物質の選定です。これまでは、結果として化審法の対象になるような一般的な工業用化学物質を中心に試験評価を進めてまいりましたが、新しいEXTEND2022では、農薬や、医薬品を含むPPCPs等についても積極的に検討対象に加えていくことにしました。

作用・影響評価

- 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。
- 作用の確認は、受容体を介した発現を確認するためのレポーター遺伝アッセイが中心。受容体を介さない影響発現も捉えるため、視床下部一下垂体－生殖腺軸(HPG軸)、視床下部一下垂体－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。
- **New Approach Method[ologie]s (NAMs)**と呼ばれる新たな評価手法について活用策を検討。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ける活用等を想定。
- **複合影響評価**の視点を加える。分解物、代謝産物等を含め、作用、構造等が共通する物質を合わせて評価することが考えられる。

24

作用・影響評価では、基本的にはこれまでに確立した試験評価の2段階の枠組みを踏襲します。作用の確認のやり方もこれまでと同様ですが、受容体を介さない影響発現も捉えるために、ここに挙げたような考え方も考慮した運用を加えていきます。

New Approach Methodologies (NAMs) と呼ばれる新たな評価手法について、活用策を検討していきます。これまではきちんと試験をして評価するというのを積み上げてまいりましたが、効率的にスクリーニングしていくため、欧米で検討が進んでいるこのような手法の活用方策も考えていきます。

複合影響評価の視点も加えます。これは難しい課題ですが、分解物、代謝産物を含めて、作用、構造等が共通する物質を合わせて評価することを考えていきます。

試験法の開発

- 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。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。
- 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。必要となる手法の開発に乗り出すことも視野。
- メダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)等、多くの生物を使用する試験について、手順の簡素化やより簡易な試験による代替可能性も検討。
- OECDテストガイドラインプログラム、並びに日米及び日英の二国間協力事業を活用。国際的な検証に積極的に参加。
- 検証に向けたデータの追加的な取得も検討。

25

試験法開発は、基本的には既に進めているものを続け、現在開発している試験法の完成を目指すことになります。NAMsにつきましては、まずは情報収集からですが、必要となる手法の開発に乗り出すことも視野に置きます。また、長い試験の簡素化も課題になろうと思います。

これらを進める上で、OECDテストガイドラインプログラムや二国間協力事業を活用して、関係の専門家には国際的な検証にも積極的に参加いただくことを考えています。

試験の実施と結果の評価

- 効率化を重視。文献情報や諸外国のデータも積極的に活用。
- 第1段階生物試験として、両生類変態試験(AMA, OECD TG 231)、幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験(JMASA)、ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験(JHASA)等、新たに確立した試験法を用いた試験に着手。
- 第2段階生物試験として、メダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT, OECD TG240)を実施。
- 甲状腺ホルモン作用による影響評価のため、両生類変態試験(AMA, OECD TG231)及び幼生期両生類成長発達試験(LAGDA, OECD TG241)を本格実施。
- 両生類データの生態リスク評価における活用の考え方、魚類を用いた甲状腺ホルモン様作用の検出・評価手法の活用可能性を検討。
- 試験結果を受けた作用・影響評価では、既存知見、欧米の評価結果等も参照しつつ、証拠の重み付け(weight of evidence)の視点も加味。

26

試験の実施と結果の評価です。行政のプログラムとして、試験をして結果を出していくのが重要なので、効率化を重視しながらいろいろなデータを積極的に活用する形で進めていきます。

第1段階の生物試験として、まだ実施していないものもありますし、開発途上のものもありますが、そういった新たに確立した試験法を使って、このプログラムの中で試験を進めていくことにしています。当然、第2段階の生物試験としてはメダカ拡張1世代繁殖試験を行うということになります。

甲状腺ホルモン作用による影響評価は、まだ着手しておりませんでした。これから本格実施していく段階になります。そのデータをどうやってリスク評価に使っていくかも、併せて考えていきます。

あとは、試験結果を受けた作用・影響評価では、総合的な判断が必要ということで、weight of evidenceの視点も加味していくことを挙げています。

リスクに着目した評価の視点

- 「内分泌かく乱物質 (endocrine disruptor)」の定義 (WHO/IPCS)
 - 内分泌かく乱物質とは、内分泌系の機能を変化させ、その結果として健全な生物個体やその子孫、または(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。
- 内分泌かく乱物質の試験・評価に係るConceptual Framework (OECD)
 - 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。
- 本プログラムでは、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リスクを評価するというアプローチを踏襲。
 - ハザードベースを重視する欧州のアプローチとは相違。
 - 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。
 - 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。

27

リスクに着目した評価の視点です。 大事な点が2点あります。

一つはWHO/IPCSで出している内分泌かく乱物質 (endocrine disruptor) の定義で、ここに示した内容です。「内分泌かく乱物質は何か」は、人によってと異なりますか、立場によって異なる見方がありますが、国際機関や外国の行政機関では、基本的にはこのWHOの定義を採用しています。平たく言いますと、「内分泌系をかく乱し、その結果、生物に悪い影響を及ぼすようなもの」です。外国のEndocrine Societyなど、単に内分泌系をかく乱するような物質は内分泌かく乱物質である、と言っているところもありますが、行政系の機関は基本的にWHO/IPCSの考え方を採用しています。

もう一点は、リスク評価の視点です。内分泌かく乱作用を有する物質の試験評価については、OECDでConceptual Frameworkをつくっていて、各種試験法を5段階で整理していますが、そのうちの後ろのほうの段階であるレベル4や5に該当する試験は悪影響を評価するものと位置付けています。EXTEND2022ではこれらの考え方を基本として、このOECDのフレームワークのレベル4や5に相当する試験をして、その悪影響に着目してリスクを評価するというアプローチを踏襲することにしました。ここはハザードベースであるヨーロッパのアプローチとは違うところです。リスクベースで評価するという立場の下、WHOの定義に沿って内分泌かく乱物質に相当するか否かについて詳しく判断というよりは、その有害性に着目して、リスクが高いという物質を同定していくという視点を重視しています。そういう評価を進める中で、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するという立場を取っています。

リスク評価及びリスク管理

- 化学物質の環境リスク評価では、内分泌かく乱作用に伴う悪影響単独でなく、化学物質によるさまざまな影響を俯瞰した総合的な評価が必要。このようなリスク評価は、既存の体系に委ねることとし、本プログラムにより得られた知見を速やかに共有。
- 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を既に開始。
 - 化学物質審査規制法に基づく優先評価化学物質のリスク評価
 - 化学物質の環境リスク初期評価
- 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体系的に進めるための枠組みは、未構築。
- EXTEND2016までに構築した内分泌かく乱作用の試験・評価に関する2段階の枠組みを踏まえ、本プログラムでは、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。

28

ここは、リスク評価とリスク管理についてです。

化学物質のリスク評価について、いろいろな影響を総合的に見る必要がありますので、このEXTENDの中で化学物質のリスク評価まではカバーせずに、既に環境行政の関連で動いているプログラムや規制に基づく既存の評価体系に対し、データや知見を提供していくという形を取っています。

これまでEXTEND2016の下で得られた知見は、既に申しましたように化審法のリスク評価等において活用が開始されております。ただ、既存のリスク評価体系の下でこういった内分泌かく乱作用に関しての物質の確認を体系的に進めるための枠組みはまだ未構築ですので、そういったリスク管理に関する既存の制度の下でどうやって内分泌かく乱作用について評価を進めていくか、その方法をこのプログラムの中で構築して提案していくことを目指したいと考えています。

まとめ

- 令和12年度(2030年度)を見据えた新たなプログラムとして構築
- 既に構築した2段階の試験・評価の枠組みを踏襲し、評価に関する基本的な考え方を維持
- 新たな対応の方向性
 - 試験・評価の対象物質として、工業化学物質に加え、農薬や、医薬品を含むPPCPs(Pharmaceuticals and Personal Care Products)も積極的に採用
 - 当省のプログラムの下で確立された新しい試験法を用いた試験・評価に着手ー両生類を用いる甲状腺ホルモン作用に関する試験、今後確立されるスクリーニング試験法等
 - 欧米で研究が進む動物を用いない新たな評価手法(New Approach Methodologies: NAMs)の活用方策を検討
 - 評価において複合影響評価の視点を考慮
 - リスク管理に係る既存の制度下の評価体系における活用を念頭に置いた評価手法の提案を目指す
 - 英語による情報発信を重視

29

まとめです。EXTEND2022は令和12年度を見据えた新たなプログラムとして構築しました。既に構築した2段階の枠組みを踏襲し、考え方も維持していますが、これまで申しましたような新たな対応の方向性を挙げておりますので、こういったものをこの期間で達成すべく進めていきたいと考えております。

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>

30

以上です。御静聴いただきありがとうございました。