

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

令和6年（2024年）3月7日

環境省環境保健部

山崎 邦彦

# 本日の構成

1. EXTEND2022における試験・評価の枠組み
2. EXTEND2022の現状等
3. その他

# 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](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

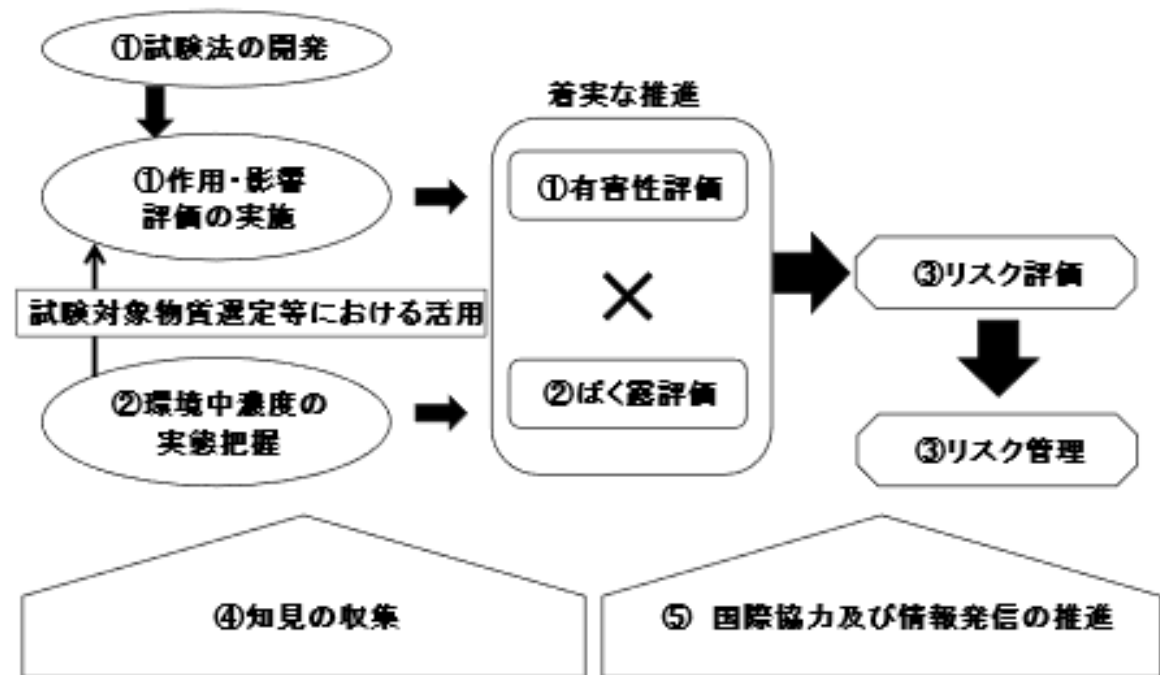
# EXTEND2022の概要

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

従来のEXTEND2016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

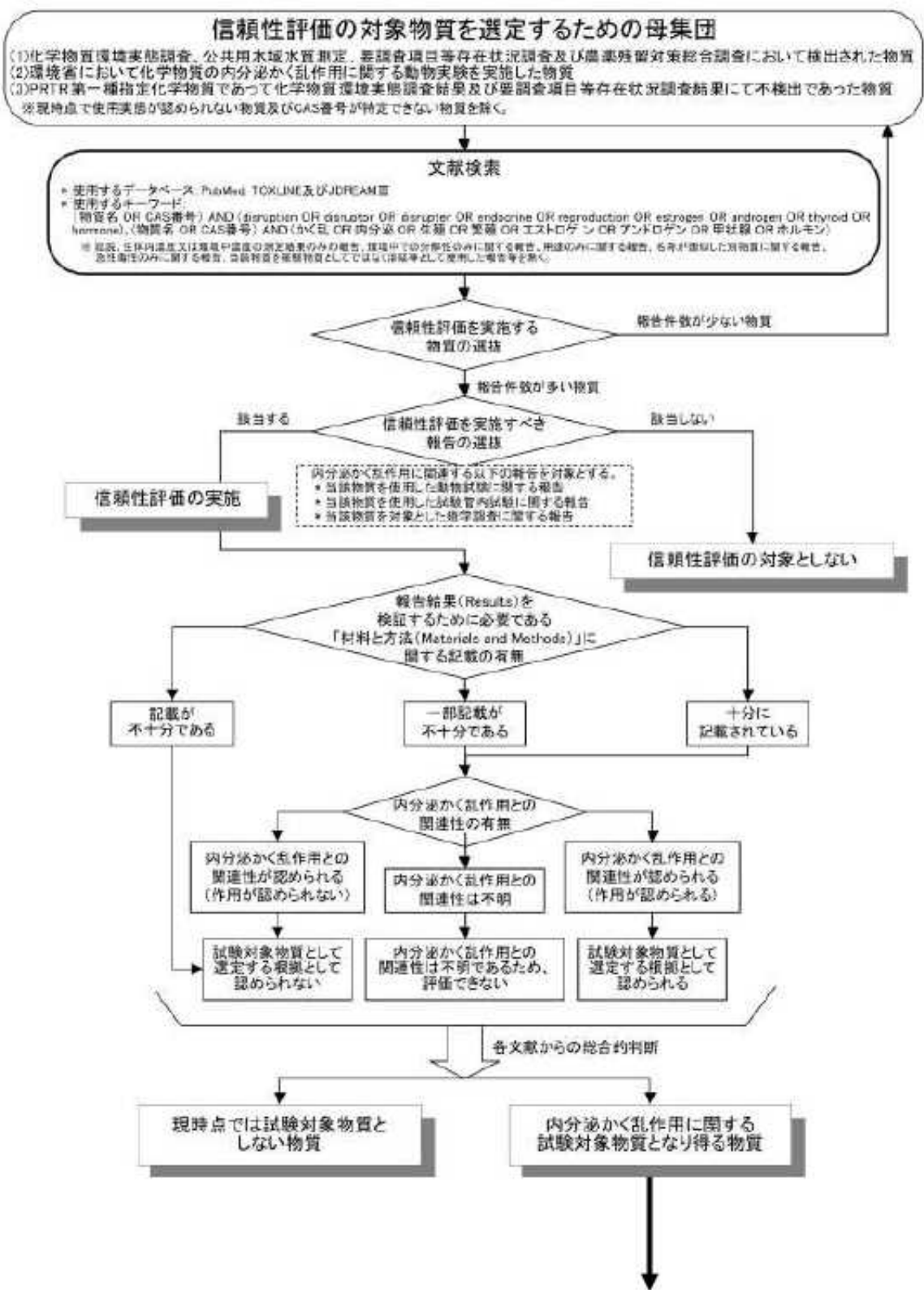
図 EXTEND2022における取組みの概念図



# 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

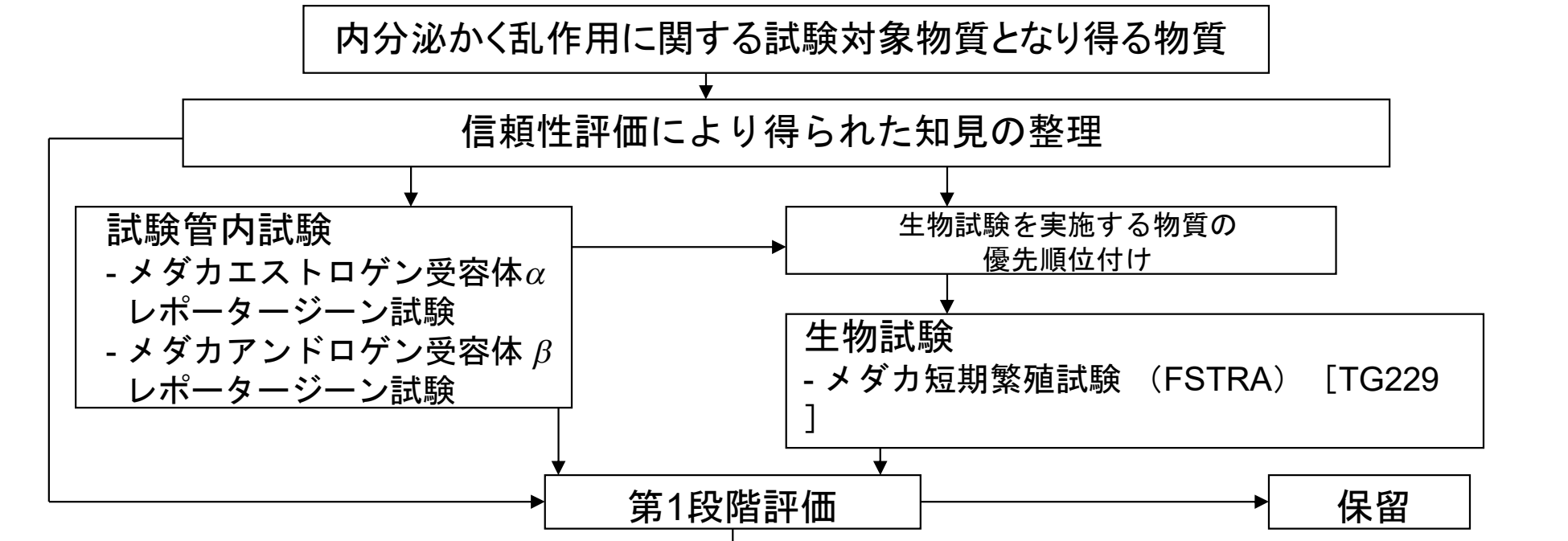
# 検討対象物質 の選定



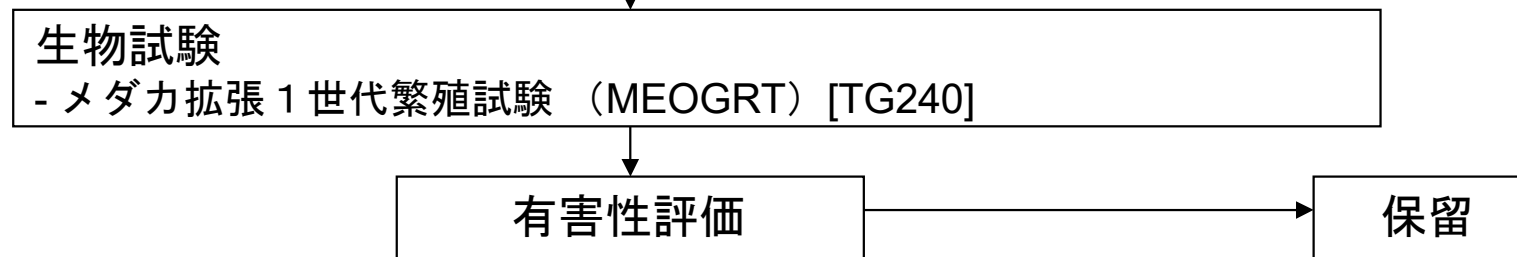
# 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み [1/4]

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)

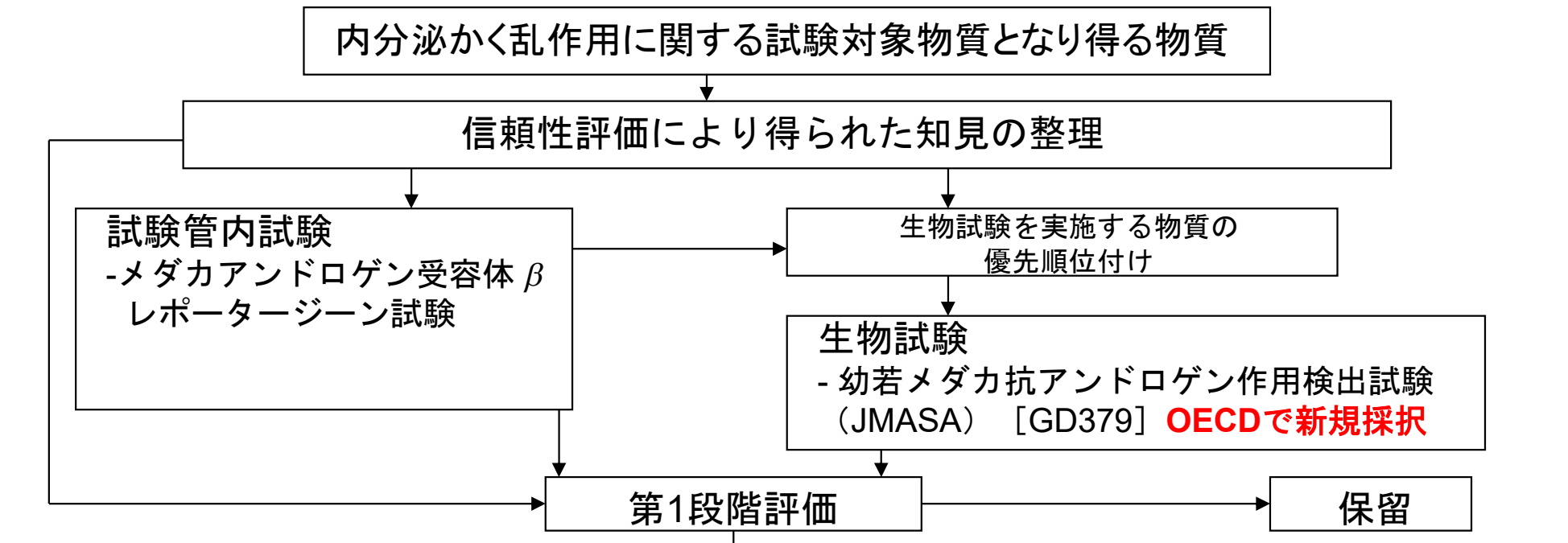


リスク評価の枠組みへ進む

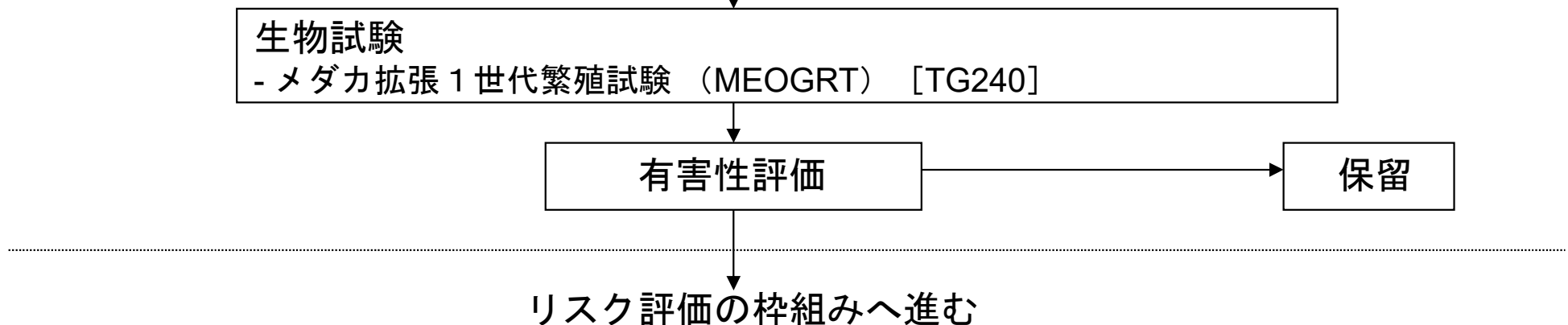
# 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み [2/4]

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)

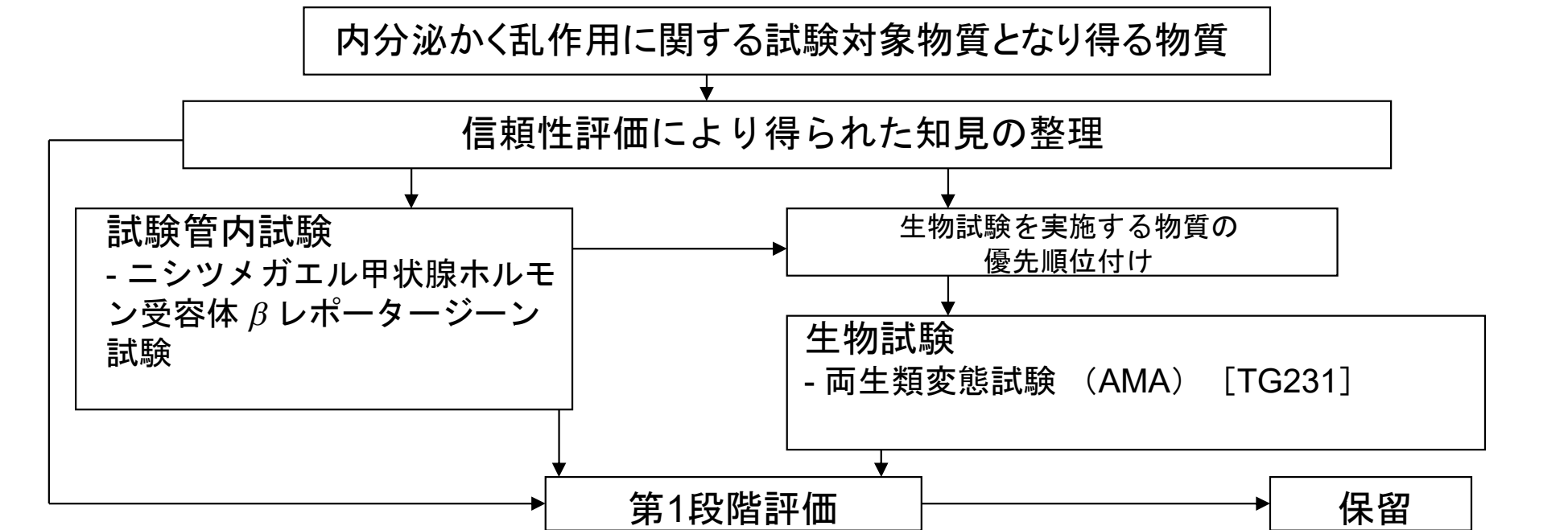




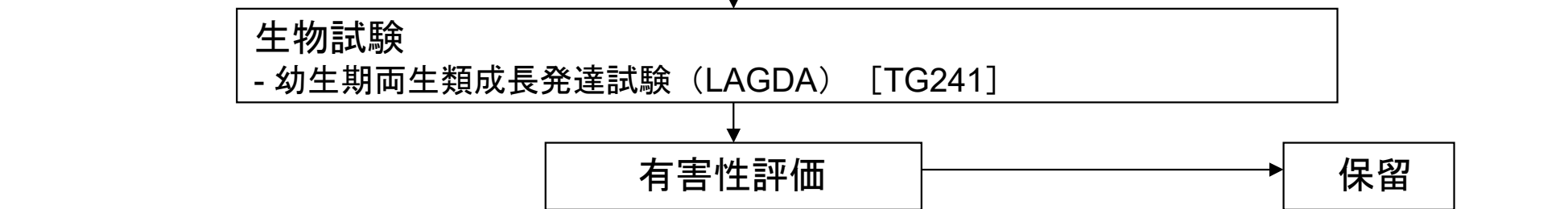
# 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み [3/4]

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)

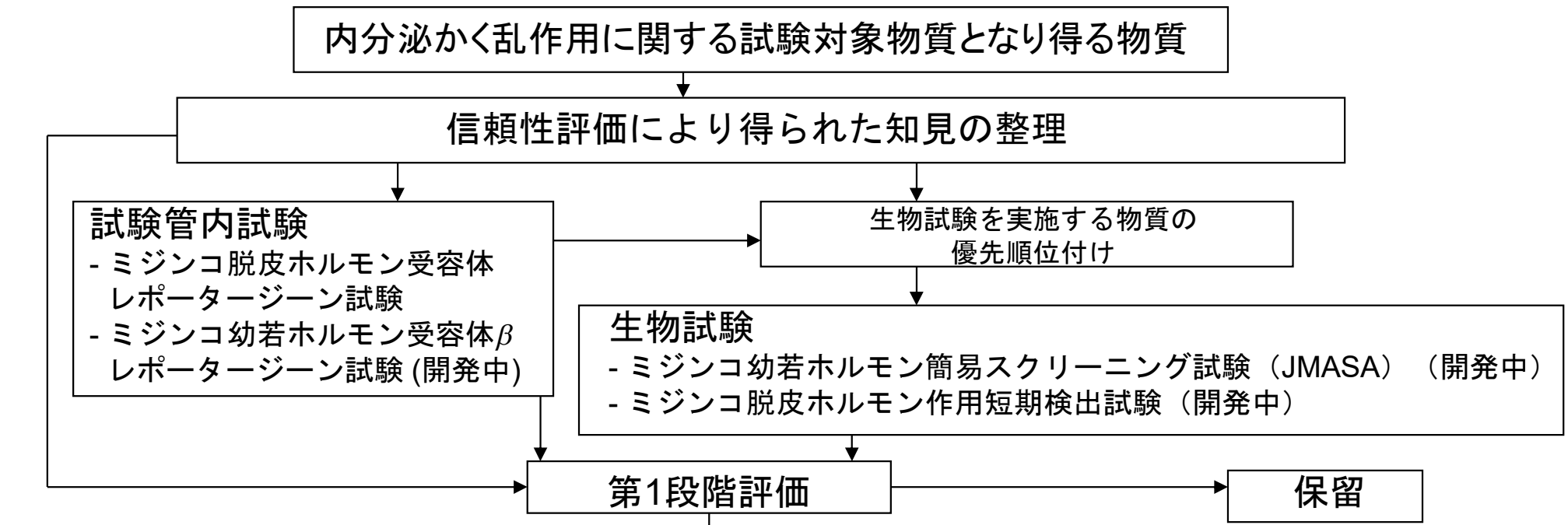


リスク評価の枠組みへ進む

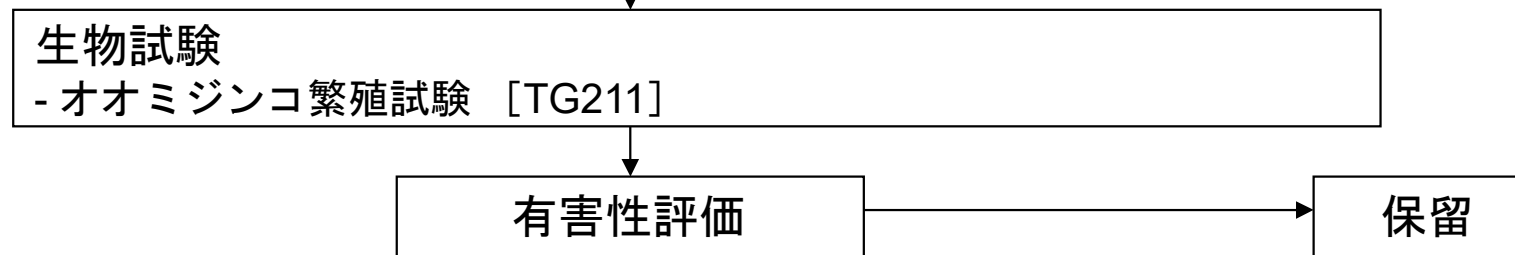
# 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み [4/4]

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

1. EXTEND2022における試験・評価の枠組み
2. EXTEND2022の現状等
3. その他

# 試験法開発の状況

- 評価において用いるべき試験法で未確立なものについては、試験法の開発を進め、内容に応じてOECDに提案。
  - OECDテストガイドラインプログラムの下で、以下の2プロジェクトが日本主導進められた結果、2023年4月に合意され、同7月にOECDより公開。
    - ・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)の改定
    - ・幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験(JMASA)(OECDガイダンス文書No.379)の新規策定
- 「内分泌かく乱作用に関するOECD試験法の策定及び改定について」(2023年09月14日報道発表)
- [https://www.env.go.jp/press/press\\_02131.html](https://www.env.go.jp/press/press_02131.html)
- 今後も未完成の試験法の開発を進め、OECDによる標準試験法の確立に貢献。以下の2プロジェクトは、OECDテストガイドラインプログラムの下で日本主導で検討中。
    - ・ミジンコ幼若ホルモン簡易スクリーニング試験(JHASA)
    - ・鳥類卵内投与試験

# 試験法開発の進捗状況

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	◎メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (FSTRA) [OECD TG229]	◎メダカ拡張1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	◎メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (FSTRA) [OECD TG229]	◎メダカ拡張1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) [OECD GD379] <b>新規採択</b>	◎メダカ拡張1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簡易スクリーニング試験 (JHASA)	◎オオミジンコ繁殖試験 [OECD TG211 ANNEX7]
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

注： ◎開発済み、○開発中(完成間近)、△開発中

# 試験・評価の実施状況

- 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:120物質(延べ461アッセイ)
    - 陽性の結果:46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:26物質
    - 内分泌かく乱作用を示唆:12物質
    - 繁殖等に関する有害性を示唆:20物質
- 第2段階生物試験
  - メダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT)を実施:8物質
    - 内分泌かく乱作用を確認または示唆:8物質
    - 繁殖等に関する有害性を確認:8物質
  - 現在MEOGRTを実施中:2物質

# 第2段階生物試験の実施状況

平成27年度（2015年度）以降、メダカ拡張1世代繁殖試験（MEOGRT）を実施

物質名 [試験実施年度]	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	1.27 $\mu$ g/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	1,000 $\mu$ g/L	(化学物質審査規制法の優先評価化学物質)
4-t-オクチルフェノール [H29～30]	エストロゲン様作用	9.91 $\mu$ g/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]	エストロゲン様作用	0.0891 $\mu$ g/L	化学物質の環境リスク初期評価を実施
17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール [R1～2]	エストロゲン様作用	0.00748 $\mu$ g/L	
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)	44.9 $\mu$ g/L	
17 $\beta$ -エストラジオール [R3～4]	エストロゲン様作用	0.00821 $\mu$ g/L	
プロピルパラベン [R3～4]	エストロゲン様作用	328 $\mu$ g/L	

# 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(リサーチコア 1~4)を設定。
- ・研究協力に加え、行政間の連携、協力を強化。

## 【第25回ワークショップ】

- ・2023年(令和5年)10~11月に国内で開催
- ・両国の研究担当者より、4つのリサーチコア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。



# 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】

日米共同で試験法の開発を進めた成果として、平成 27 年(2015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、幼生期両生類成長発達試験(Larval Amphibian Growth and Development Assay: LAGDA)が同 TG241 として採択。

## 【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。本年度は2023年9月にオンライン会議を開催。

# リスクに着目した評価の視点

- WHO/IPCSによる定義
  - 内分泌かく乱物質 (Endocrine Disruptor)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。
- OECDの内分泌かく乱物質の試験・評価に係るConceptual Framework
  - 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。

# 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は既に開始。
  - 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。

1. EXTEND2022における試験・評価の枠組み
2. EXTEND2022の進捗等
3. その他

# [1] 環境中の医薬品等に対する情報収集

- 製造使用量が多いPPCPs(Pharmaceuticals and Personal Care Products)等が水環境中の水生生物に及ぼす生態毒性に着目
- 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を抽出を進める
- 黒本調査や初期評価の結果は、それぞれのHPで既に公開中
- 環境中のPPCPsに関する情報を提供するHPをR6年度に公開予定

## [2] ナノマテリアルの環境影響

- 環境省では、関係省庁間の役割分担を踏まえ、ナノマテリアルの環境中の存在状況と環境中の水生生物に及ぼす生態影響について情報収集を実施。近年は生態影響に関する情報を中心に確認、整理を実施。
- ナノマテリアルの有害な影響に対してさまざまな懸念が指摘されてきたが、これまでのところ環境中に存在するナノマテリアルの濃度レベルで水生生物に対する著しいリスクが懸念される状況は見出されていない。国際学会等における研究報告も一時期より減少。
- OECDのManufactured Nanomaterialsに関するプログラムは、欧州の提案を受け、対象をAdvanced Materialsと呼ばれるさまざまなマテリアルに拡大し、検討を継続中。
- 関係する専門家の助言を得つつ、ナノマテリアルの生態影響に関する情報のとりまとめ作業を進めており、R6年度に公開すべく準備中。

### [3] 化学物質の複合影響評価

- 化学物質の環境リスク評価は、単一物質ごとの実施が基本とされているが、環境中には多数の化学物質が存在し、人や生物はそれらに同時に曝露されている。
- 作用、構造等が類似する複数物質の同時曝露に基づくリスクの評価（いわゆる「複合影響評価」）について、WHO/IPCS が段階的評価の枠組みを提案し、OECD でガイダンス文書が刊行されているが、リスク評価を具体的に進めるための手法は確立されておらず、そのための知見は不十分。
- 構造が類似する複数の化学物質がまとめて管理の対象とされている場合もあり、個別物質に着目した評価等のみで対応するのは非効率的。
- 現在は以下の観点で情報収集等を実施。
  - 欧米における複合影響評価に関する欧米における検討等の動向把握
  - 環境研究総合推進費等を通じた関連研究の推進
  - WHO/IPCSの段階的評価の枠組みを踏まえたリスク評価の試行を通じ、複合影響評価に関する考え方の整理と課題の抽出
  - 環境行政における参照を念頭に置いた「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス(仮称)」の作成準備

# 複合委影響評価に関する海外の動向等

- 米国：農薬の累積リスク評価 (cumulative risk assessment)
  - 食品品質保護法 (FQPA) (1996)：共通の作用機序を有する複数の農薬について、複数の曝露経路を考慮した健康リスクの可能性を考慮すべき
  - 共通の毒性メカニズムを有する農薬の累積リスク評価に関するガイダンス (2002)
  - 累積リスク評価の実施：有機リン系、トリアジン系、塩化アセトアニリド系、メチルカーバメート系、ピレスリン/ピレスロイド系
- 欧州委員会による複合影響評価に関する検討
  - 報告書”State of the art report on mixture toxicity” (2009)：科学的知見の現状、欧州内外における複合影響評価の実施状況の現状等を報告
  - 3科学委員会 (SCCS/SCHER/SCHENIFR) による報告”Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures” (2012)
  - 欧州委員会による”Communication from the Commission to the Council” (2012)：複合影響評価の改善に向けて実施すべき事項を指摘
  - 欧州委員会によるChemicals Strategy for Sustainability (2020)において、chemical mixturesへの対応の必要性を指摘
  - 欧州REACHにおけるmixture assessment factor (MAF) の提案
- WHO/IPCS (International Program on Chemical Safety) による、複合曝露によるリスクの段階的な評価に関する枠組みの提案
  - Meek, *et al.*, ”Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS Framework.” *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60, S1-S14 (2011).
- OECDによる複合曝露のリスク評価に関する包括的なガイダンスの作成
  - OECD, ”Considerations for assessing the risk of combined exposure to multiple chemicals,” *Series on Testing and Assessment No.296* (2018).



# 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等に関する検討は、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>