

EXTEND2022 の中間時点における振り返りについて（案）

EXTEND2022 では、「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。」としている。

これに向けて、試験・評価の実施状況、リスク評価における活用の状況、海外情報等について整理を行う。

1. 実施スケジュール

（1）第1回公開検討会（9月）

EXTEND2022 前半（R4 年度～8 年度）までのプログラムの進捗状況等について報告する。

（2）第2回公開検討会（3月）

振り返りについて報告する。

2. 試験・評価の実施状況（R4～R8：2022～2026）

（1）信頼性評価の実施状況

EXTEND2022 では、66 物質を信頼性評価の対象物質として選定し、そのうち、44 物質については信頼性評価を完了させ（完了率 67%）、うち 40 物質について「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」とし、4 物質について「現時点では試験対象物質としない物質」とした。

残りの 22 物質については信頼性評価を実施中である。

（2）第1段階試験の実施状況

EXTEND2022 では、延べ 184 のレポータージーンアッセイが第1段階試験管内試験として実施され、23 物質について陽性（陽性率 13%）の結果が得られた。

陽性の結果が得られた作用の内訳は、エストロゲン作用が 13 物質、抗エストロゲン作用が 1 物質、抗アンドロゲン作用が 3 物質、甲状腺ホルモン作用が 1 物質、抗甲状腺ホルモン作用が 3 物質、脱皮ホルモン作用が 1 物質、幼若ホルモン作用が 1 物質でアンドロゲン作用については陰性であった。

陰性の結果が得られた物質については、信頼性評価の結果において受容体を介さないステロイド産生への影響、視床下部一下垂体—生殖腺軸への影響、視床下部一下垂体—甲状腺軸への影響等が示唆された物質を選抜し、第1段階生物試験の対象物質とするか否かについて検討を行う。

試験管内試験の結果として陽性の結果が得られた物質について以下の第1段階生物試験が実施された。

- * 1物質について幼若メダカ抗アンドロゲン作用検出試験 (JMASA, OECD GD379)
- * 9物質についてメダカを用いた魚類短期繁殖試験 (FSTRA, OECD TG229)
- * 2物質について両生類変態試験 (AMA, OECD TG231)

そのうち6物質について内分泌かく乱作用を持つことが示唆され (エストロゲン様作用が示唆された3物質: 2-ナフトール、オクタメチルシクロテトラシロキサン、ペルメトリン、抗アンドロゲン様作用が示唆された1物質: 酢酸クロルマジノン、抗甲状腺ホルモン様作用が示唆された2物質: セルトラリン、ベンゾフェノン-2)、10物質について繁殖等に関する有害性を持つことが示唆された (2-ナフトール、ペルメトリン、クロルピリホス、安息香酸ベンジル、2,4-ジクロロフェノール、チアベンダゾール、メフェナム酸、ベンジルパラベン、セルトラリン、ベンゾフェノン-2)。

なお、1物質 (オクタメチルシクロテトラシロキサン) については、メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (FSTRA, OECD TG229) では繁殖等に関する有害性は確認できなかった。

繁殖等に関する有害性を持つことが示唆された10物質のうち無影響濃度 NOEC/環境中濃度が (仮に) 1,000 未満であったのは4物質であった (2-ナフトール、オクタメチルシクロテトラシロキサン、クロルピリホス、安息香酸ベンジル)。

(3) 第2段階生物試験の実施状況

EXTEND2022 では、メダカ拡張1世代繁殖試験 (MEOGRT, OECD TG240) について、作用及び有害性の確認試験である第2段階生物試験として3物質について試験を実施した。

3物質について内分泌かく乱作用を持つこと及び繁殖等に関する有害性を持つことが確認された (エストロゲン (様) 作用が確認された3物質: 17 β -エストラジオール、4-*t*-ブチルフェノール、プロピルパラベン)。

繁殖等に関する有害性を持つことが示唆された3物質のうち無影響濃度 NOEC/環境中濃度が (仮に) 100 未満であったのは1物質であった (17 β -エストラジオール)。

表 1 信頼性評価の実施状況

公表年度	選定物質数	試験対象となり得る物質数	試験対象としない物質数
R4(2022)	12	6	1
R5(2023)	11	8	0
R6(2024)	15	6	0
R7(2025)	17	8	0
R8(2026)	11	12	3
合計	66	40	4
完了物質数(完了率)	44(67%)		

表 2 第 1 段階試験管内試験の実施状況

公表年度	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		幼若ホルモン	
	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
R4(2022)	0	3	0	5	0	4	0	6	0	7	2	6	0	0	0	0
R6(2024)	4	4	0	9	0	4	0	5	0	5	0	5	0	0	0	0
R8(2026)	9	15	1	22	0	23	3	21	1	9	1	5	1	1	1	2
合計	13	22	1	36	0	31	3	32	1	21	3	16	1	1	1	2
延べ 184 試験																

表3 第1段階生物試験の実施状況

物質名	試験法	E 活性	aE 活性	A 活性	aA 活性	T 活性	aT 活性	有害性指標	LOEC/環境中濃度	NOEC/環境中濃度
酢酸クロルマジノン	JMASA, GD379	—	—	—	陽性	—	—	—	—	—
オクタメチルシクロテ トラシロキサン	FSTRA, TG229	陽性	陰性	陰性	—	—	—	繁殖等に影響なし	—	270≒ 22.0/0.082 µg/L
2-ナフトール	FSTRA, TG229	陽性	陰性	陰性	—	—	—	受精率↓	2,400≒ 502/0.21 µg/L	810≒ 169/0.21 µg/L
ペルメトリン	FSTRA, TG229	陰性	陽性	陰性	—	—	—	総産卵数↓、受精卵 数↓、受精率↓	>27,000≒ 8.43/<0.00031 µg/L	>4,800≒ 1.49/<0.00031 µg/L
クロルピリホス	FSTRA, TG229	陰性	陰性	陰性	—	—	—	毒性↑	70≒ 6.87/0.1 µg/L	11≒ 1.06/0.1 µg/L
安息香酸ベンジル	FSTRA, TG229	陰性	陰性	陰性	—	—	—	受精率↓	1,700≒ 123/0.072 µg/L	480≒ 34.4/0.072 µg/L
メフェナム酸	FSTRA, TG229	陰性	陰性	陰性	—	—	—	雄の死亡率↑	11,000≒ 94.5/0.0085 µg/L	2,300≒ 19.6/0.0085 µg/L
チアベンダゾール	FSTRA, TG229	陰性	陰性	陰性	—	—	—	受精卵数↓、受精率 ↓	8,300≒ 116/0.014 µg/L	2,700≒ 37.1/0.014 µg/L
2,4-ジクロロフェノール	FSTRA, TG229	陰性	陰性	陰性	—	—	—	受精率↓	36,000≒ 301/0.0083 µg/L	11,000≒ 93.9/0.0083 µg/L
ベンジルパラベン	FSTRA, TG229	陰性	陰性	陰性	—	—	—	平均総産卵数、平均 受精卵数、平均受精 率の低値傾向	285,000≒ 88.2/0.00031 µg/L	73,000≒ 22.7/0.00031
セルトラリン	AMA, TG231	—	—	—	—	陰性	陽性	甲状腺影響↑	7,250≒ 26.1/0.0036 µg/L	2,400≒ 8.61/0.0036 µg/L
ベンゾフェノン-2	AMA, TG231	—	—	—	—	陰性	陽性	甲状腺影響↑	220,000≒ 2,840/0.013 µg/L	70,000≒ 916/0.013 µg/L

略号 E:エストロゲン、aE:抗エストロゲン、A:アンドロゲン、aA:抗アンドロゲン、T:甲状腺ホルモン、aT:抗甲状腺ホルモン、LOEC:最小影響濃度、NOEC:無影響濃度

表 4 第 2 段階生物試験の実施状況

物質名	試験法	E 活性	aE 活性	A 活性	aA 活性	有害性指標	LOEC/環境中濃度	NOEC/環境中濃度
17 β -エストラジオール	MEOGRT, TG240	陽性	陰性	陰性	陰性	総産卵数↓ 受精卵数↓ 受精率↓	5≒ 8.21/1.7 ng/L FSTRA では 325≒ 553/1.7 ng/L	2≒ 3.22/1.7 ng/L
4- <i>t</i> -ブチルフェノール	MEOGRT, TG240	陽性	陰性	陰性	陰性	受精率↓	970≒ 97.4/0.1 μ g/L FSTRA では 3,100≒ 313/0.1 μ g/L	320≒ 31.8/0.1 μ g/L
プロピルパラベン	MEOGRT, TG240	陽性	陰性	陰性	陰性	ふ化率↓	20,500≒ 328/0.016 μ g/L FSTRA では 58,000≒ 926/0.016 μ g/L	6,200≒ 99.4/0.016 μ g/L

略号 E:エストロゲン、aE:抗エストロゲン、A:アンドロゲン、aA:抗アンドロゲン、T:甲状腺ホルモン、aT:抗甲状腺ホルモン、LOEC:最小影響濃度、NOEC:無影響濃度