

作用・影響評価の実施について

I. 平成25年度化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について

1. 平成25年度に実施した第5回文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)のまとめ(参考資料2-3参照)

平成25年度は、平成24年度に信頼性評価の対象とした22物質(表2参照)のうち、平成24年度中に信頼性評価が完了しなかった物質(14物質)の中から8物質(フルタミド、アセトアルデヒド、二硫化炭素、フェンバレート、過塩素酸、グリホサート、ニトロベンゼン及びりん酸トリクレジル)について、信頼性評価を実施した。

信頼性評価の結果については、信頼性が認められた知見から示唆される作用を物質ごとに表1にまとめた。

表1 既存知見から示唆される作用

	検出可能な作用						
	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	その他
フルタミド	—	—	—	P	P	P	P
アセトアルデヒド	—	—	—	—	—	—	P
二硫化炭素	—	—	—	P	P	P	P
フェンバレート	P、N	P	N	P、N	P	P	P
過塩素酸	—	—	—	—	P、N	P、N	P
グリホサート	N	N	—	P、N	N	N	P
ニトロベンゼン	—	—	—	P	—	—	P
りん酸トリクレジル	N	P	—	—	—	—	P

P：作用が認められた報告、N：作用が認められなかった報告、—：既存知見なし

2. 信頼性評価を行う対象物質の選定について

(1)平成25年度に信頼性評価の対象とする物質(参考資料2-1、2-2参照)

238物質(群)について文献検索を行い、化学物質の内分泌かく乱作用に関連しない報告を除き1件以上の報告が残った134物質(群)のうち、報告数が10件以上であった22物質(群)を平成25年度に信頼性評価の対象とする物質とした。物質(群)の名称と主な用途を表3示した。

(2)平成 26 年度において信頼性評価を行う物質（参考資料 2－4 参照）

222 物質(群)について検索を行い、化学物質の内分泌かく乱作用に関連しない報告を除き 1 件以上の報告が残った 133 物質(群)のうち、報告数が 10 件以上であったものは 4 物質(群)であった。

また、SPEED'98 における検討の結果として「メダカに対し内分泌かく乱作用を有すると推察された」4-ノニルフェノール(分岐型)、4-*t*オクチルフェノール及びビスフェノール A については、これまで体系的な評価が行われていなかったことから、EXTEND2010 の中で改めて評価を行うこととした。

以上より、平成 26 年度に信頼性評価を行う対象物質は 7 物質(群)となり、これらの名称と主な用途を表 4 に示した。

表2 平成24年度に信頼性評価の対象とした22物質

名称	主な用途	
信頼性評価結果について報告済みの8物質		
クレゾール	<i>m</i> -クレゾール	原料(合成樹脂、医薬、農薬)、消毒剤、ワニス溶剤 ¹⁾
	<i>o</i> -クレゾール	原料(農薬、香料、エポキシ樹脂、半導体封止材料)、消毒剤 ¹⁾
	<i>p</i> -クレゾール	原料(フェノール樹脂、医薬、農薬、香料) ¹⁾
クロロベンゼン	染料中間体、溶剤(エチルセルロース、塗料) ¹⁾	
2,4-ジニトロフェノール	染料中間体 ¹⁾	
チオベンカルブ*	農薬(除草剤) ¹⁾	
1,2,3-トリクロロプロパン	洗浄剤、可塑剤原料 ¹⁾	
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	防カビ剤(化粧品、医薬用) ¹⁾	
ヒドロキノン	写真現像薬、ゴム薬品、染料中間体 ¹⁾	
フェノール*	原料(ビスフェノールA、アニリン、ベークライト等合成樹脂)、中間体原料(医薬、染料、可塑剤中)、消毒剤 ¹⁾	
信頼性評価結果について今回報告する8物質		
フルタミド(別名:2-メチル-N[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド)	医薬(抗アンドロゲン剤) ¹⁾	
アセトアルデヒド**	有機中間原料、防腐剤、溶剤、還元剤、医療用 ¹⁾	
二硫化炭素**	溶剤(ビスコースレーヨン、セロハン)、原料(殺虫剤、医薬)、ゴム加硫促進剤、浮遊選鉱剤、重金属捕捉剤 ¹⁾	
フェンバレレート**	農薬(殺虫剤) ¹⁾	
過塩素酸**	分析用試薬、有機合成原料 ¹⁾	
グリホサート(製剤名:ラウンドアップ)**	農薬(除草剤) ¹⁾	
ニトロベンゼン**	アニリン原料、中間体(染料、香料) ¹⁾	
りん酸トリクレジル**	可塑剤、難燃剤、不燃性作動液、潤滑油添加剤 ²⁾	
信頼性評価を実施中の6物質		
エチルベンゼン**	スチレンモノマー原料、有機合成原料、溶剤、ラッカーの希釈剤 ¹⁾	
3,4-ジクロロアニリン**	中間体(農薬、染料) ¹⁾	
2,4-ジニトロトルエン**	有機合成薬品、トルイジン原料、染料中間体 ¹⁾	
トリクロサン**	殺虫剤、樹脂添加剤、医薬部外品添加物(殺菌消毒剤) ²⁾	
フタル酸ジイソブチル**	可塑剤 ¹⁾	
ベノミル** ³⁾	農薬(殺菌剤) ¹⁾	

*公共用水域水質測定対象物質及び**要調査項目等存在状況調査測定対象物質

- 1) 化学工業日報社、16112の化学商品(2012)及びバックナンバー
- 2) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム(CHRIP)(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)
- 3) ベノミルについては、カルベンダジムとして測定し、ベノミルに換算していた。

表3 平成25年度に信頼性評価の対象とした22物質

名称	主な用途
アクリロニトリル**	原料(合成繊維、合成ゴム、プラスチック) ²⁾
塩化メチル**	冷媒、有機合成原料(医薬、農業) ¹⁾
カルベンダジム(別名：メチル=ベンゾイミダゾール-2-イルカルバマート)	殺菌剤(失効農薬)、防カビ剤(ポリウレタンシーラント、紙、塗料、木材) ¹⁾
酢酸2-エトキシエチル(別名：エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート)	溶剤(塗料、インキ) ¹⁾
1,2-ジクロロエタン*	塩ビモノマー、有機溶剤、原料(エチレンジアミン、合成樹脂) ¹⁾
ジクロロ酢酸**	有機合成原料、医薬原料 ¹⁾
ジプロモクロロメタン**	中間体(医薬、農業、殺菌剤、水処理剤) ²⁾
スピノサド***	農薬(殺虫剤) ¹⁾
テブコナゾール***	農薬(殺菌剤) ¹⁾
テブフェノジド***	農薬(殺虫剤) ¹⁾
トリクロロ酢酸**	医薬原料、農薬(除草剤)、除蛋白質剤 ¹⁾
フィプロニル***	農薬(殺虫剤) ¹⁾
ブタクロール***	農薬(除草剤) ¹⁾
2-ブトキシエタノール(別名：エチレングリコールモノブチルエーテル)**	溶剤(塗料、印刷インキ、染料、農業) ¹⁾
フルオランテン	発光素子原料 ²⁾
プロシミドン***	農薬(殺虫剤) ¹⁾
2-ブロモプロパン**	中間体(農業、医薬) ¹⁾
1-ブロモプロパン**	原料(医薬、農業) ¹⁾
1,2,5,6,9,10-ヘキサプロモシクロドデカン類	樹脂難燃剤 ¹⁾
ペルフルオロドデカン酸	フッ素系界面活性剤 ²⁾
メチル-t-ブチルエーテル**	ガソリンのオクタン価向上剤 ¹⁾
メトラクロール***	農薬(除草剤) ¹⁾

*公共用水域水質測定対象物質

**要調査項目等存在状況調査測定対象物質

***農薬残留対策総合調査対象物質

1) 化学工業日報社、16313の化学商品(2013)及びバックナンバー

2) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム(CHRIP)(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)

表4 平成26年度に信頼性評価の対象とする7物質

名称	主な用途
スチレン	ポリスチレン樹脂、合成ゴムの原料 ¹⁾
4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(別名：プロピルパラベン)	化粧品、医薬、食品等の保存料 ¹⁾
エチレンジアミン四酢酸*	キレート化剤、繊維処理助剤、重金属の定量分析 ¹⁾
オクタブロモジフェニルエーテル類	樹脂難燃剤 ¹⁾ 、(ポリ臭素化ジフェニルエーテル類として)プラスチック製品等の難燃剤 ²⁾
4-ノニルフェノール(分岐型)	界面活性剤、ゴム加硫促進剤の原料 ¹⁾
4-t-オクチルフェノール	油溶性フェノール樹脂、界面活性剤の原料 ¹⁾
ビスフェノールA	エポキシ樹脂、ポリカーボネート、可塑性ポリエステル ¹⁾ の原料 ¹⁾

*要調査項目等存在状況調査測定対象物質

1) 化学工業日報社、16514の化学商品(2014)及びバックナンバー

2) 環境省環境保健部環境安全課、化学物質環境実態調査—化学物質と環境(<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/index.html>)

II. 生態影響評価のための第1段階試験に係るこれまでの検討状況と平成26年度の予定について(案) (参考資料2-5参照)

1. 第1段階試験管内試験について

(1) 平成25年度に実施した検討について

十分な試験管内試験の情報が得られていないと考えられた7物質（りん酸トリフェニル、アトラジン、シマジン、デカブプロモジフェニルエーテル、2,4-ジニトロフェノール、4-ヒドロキシ安息香酸メチル及びフェノール）について、計19の第1段階試験管内試験を実施した（参考資料2-6参照）。

実施した7物質計19の第1段階試験管内試験のうち、4試験において試験対象物質による転写活性または転写活性阻害が認められた（表5参照）。なお、抗アンドロゲン作用を検出するためのメダカアンドロゲン受容体βレポーター遺伝子試験については、適切な試験を行うことが困難な物質の存在が明らかになったことから、試験方法について再検証を行っている（参考資料2-7参照）。

表5 第1段階試験群として実施した試験管内試験

	検出可能な作用						
	メダカエストロゲン受容体αレポーター遺伝子試験		メダカアンドロゲン受容体βレポーター遺伝子試験		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		ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝子試験
	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
りん酸トリフェニル		×					
アトラジン	×	×	×	(◎)	×	×	×
シマジン		×					
デカブプロモジフェニルエーテル	×	×		(◎)	×	×	
2,4-ジニトロフェノール						×	
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	◎	×					
フェノール		×		(◎)			
合計 19 試験	3	6	1	3	2	3	1

◎：転写活性（または転写活性阻害）が認められた、×：転写活性化（または転写活性阻害）が認められなかった、(◎) 再検証中

(2) 平成 26 年度の取組について

信頼性評価の結果として作用メカニズムが推定できた 5 物質（フルタミド、二硫化炭素、フェンバレレート、過塩素酸、りん酸トリクレジル）について、第 1 段階試験管内試験を実施する（参考資料 2－8 参照）。試験を実施する作用を物質ごとに表 6 に示した。なお、抗アンドロゲン作用を検出するためのメダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験については、再現性に関する再検証後に実施する。

表 6 第 1 段階試験群として実施する試験管内試験

	検出可能な作用						
	メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験		メダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験		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		ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝子試験
	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
フルタミド				(済)	○	○	○
二硫化炭素				(○)	○	○	
フェンバレレート	○	○		(○)	○	○	
過塩素酸					○	○	
りん酸トリクレジル		○					
(グリホサート)				(○)			
(ニトロベンゼン)				(○)			
合計 12 試験	1	2	0	0	4	4	1

○：第 1 段階試験管内試験を実施する、(○)：保留、(済)：実施済みであるが、要再検証

2. 第 1 段階生物試験について

(1) 平成 25 年度について

平成 25 年度においては、第 1 段階生物試験を実施しなかった。

(2) 平成 26 年度の取組について

昨年度実施した第 1 段階試験管内試験並びに既存知見に基づき、以下の 4 物質をメダカ短期繁殖試験(TG229)を実施する物質の候補とした（参考資料 2－9 参照）。

①4-ヒドロキシ安息香酸メチル

第1段階試験管内試験において反応が認められており、かつ試験法が確立している物質。

②4-ノニルフェノール(分岐型):NP、4-*t*-オクチルフェノール:OP、ビスフェノールA:BPA)

SPEED'98における検討の結果として「メダカに対し内分泌かく乱作用を有すると推察された」これらの物質については、これまで体系的な評価が行われていなかったことから、EXTEND2010の中で改めて評価を行う。なお、これらの物質については、既に第1段階試験管内試験を実施しており、比較的高い反応が認められている。

3. 今後の検討課題

第1段階試験管内試験では確認できない作用メカニズムが想定された物質の取扱いについて検討を行う。

例えば、以下のような物質が該当する。

- * 第1段階試験管内試験結果において「作用が認められなかった」物質のうち、既存知見の動物試験又は疫学的調査等において、「作用が認められた」知見が得られている物質
- * 第1段階試験管内試験の対象とする作用メカニズムを有することが推定できず、第1段階試験管内試験が実施できない物質のうち、既存知見の動物試験又は疫学的調査等において、「作用が認められた」知見が得られている物質

図1 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
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(内分泌系に対する作用の有無を確認)

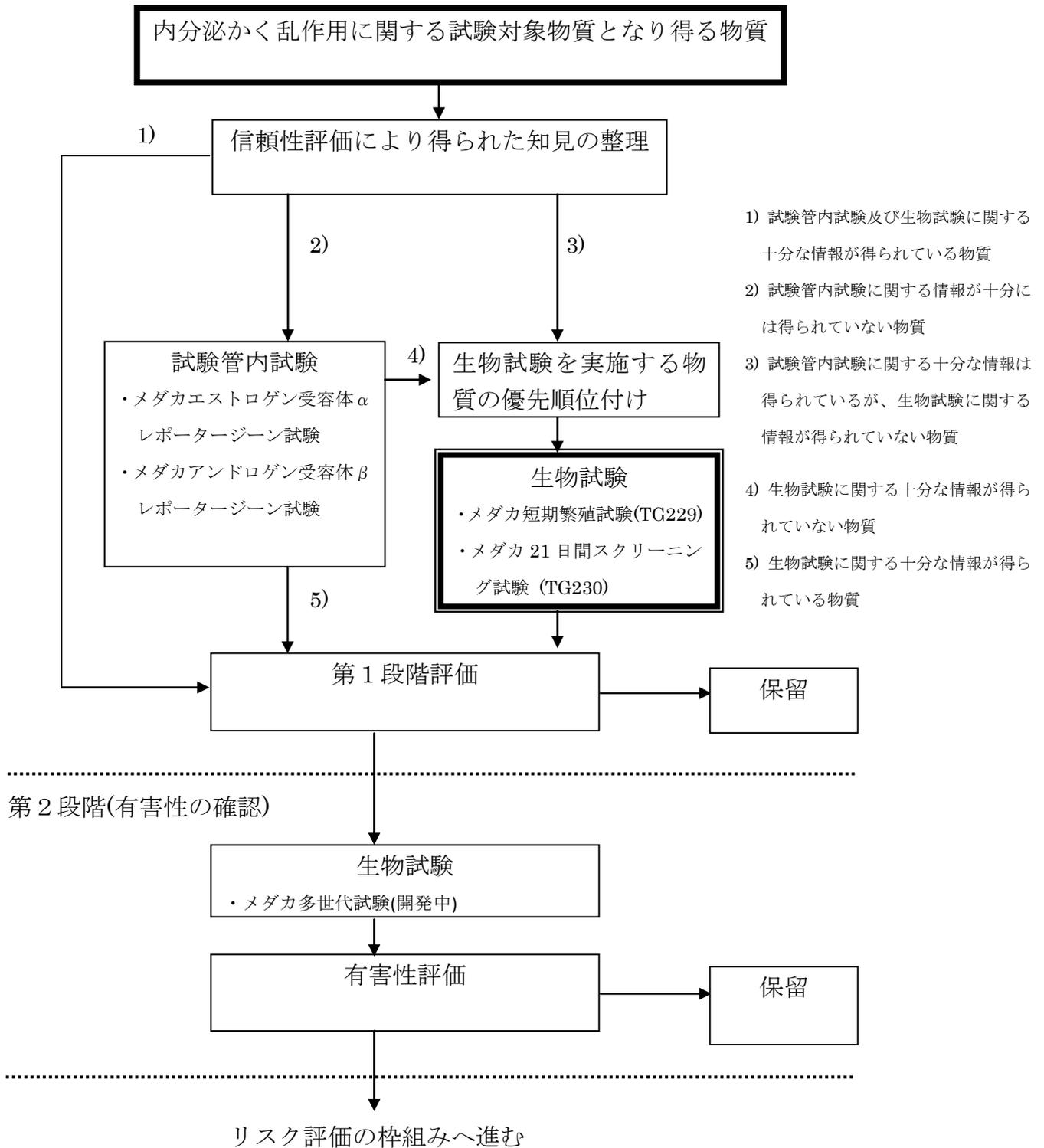


図2 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
 生殖に及ぼす影響
 (抗アンドロゲン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)

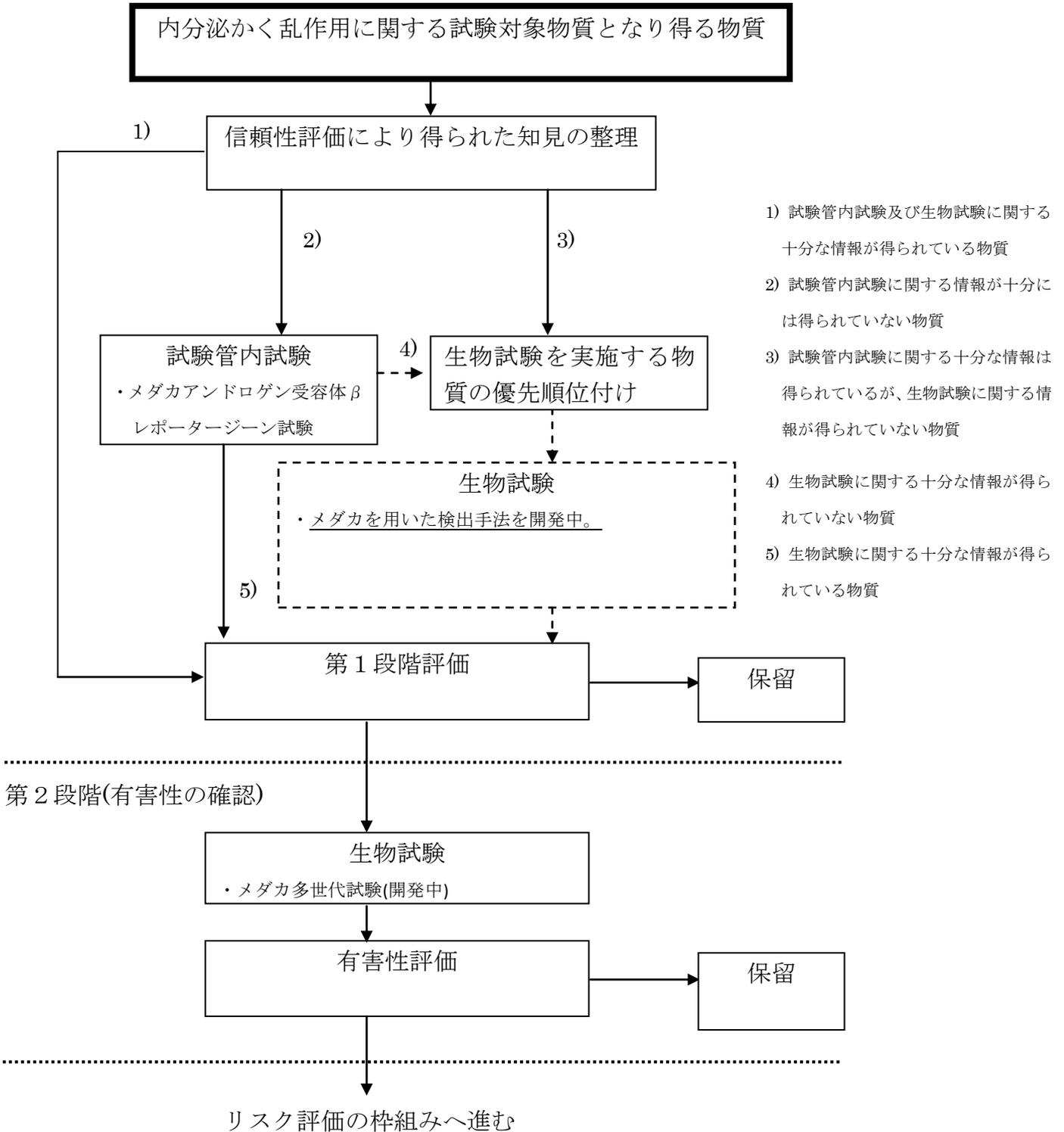


図3 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
甲状腺に及ぼす影響

(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(内分泌系に対する作用の有無を確認)

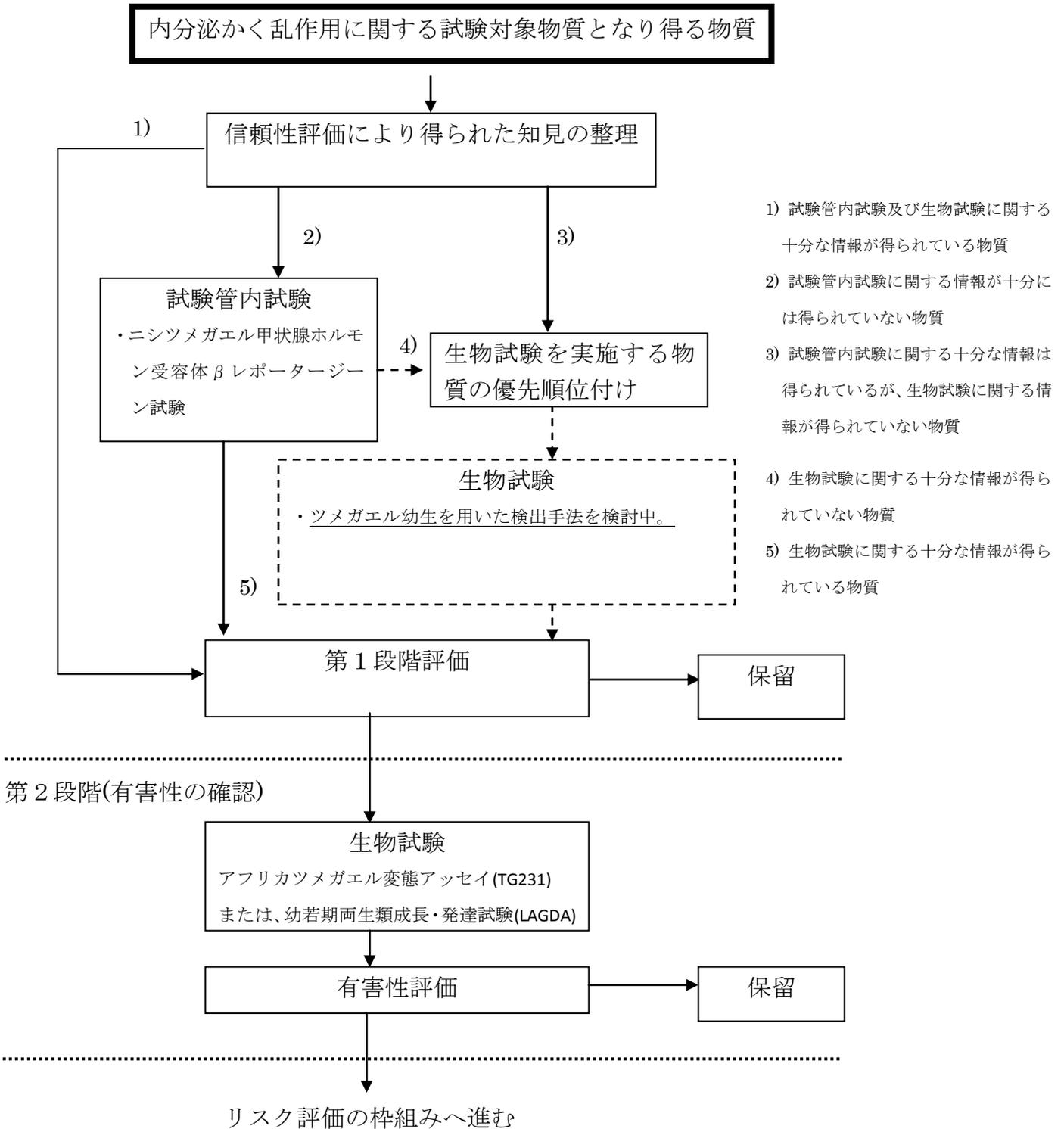


図4 内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み
成長に及ぼす影響

(幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用、等)

第1段階(内分泌系に対する作用の有無を確認)

