

海外の動向草案

(EXTEND2016 に記載されていた「II 国際的な動向」に新たに得られた情報を追記)

II 国際的な動向

1. 世界保健機関 (WHO)

2002年に、国際化学物質安全性計画 (IPCS)、世界保健機関、国際労働機関 (ILO) 及び国連環境計画 (UNEP) の連名で、内分泌かく乱物質に関する世界規模の包括的な科学文献レビューの報告書「Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors (内分泌かく乱物質の科学的現状に関する全地球規模での評価)」を公表した。この中で、内分泌かく乱化学物質は「内分泌系の機能に変化をもたらし、その結果として未処置生物、子孫、(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」と定義された。

2012年に、世界保健機関は、内分泌かく乱化学物質が子どもの健康に与える影響に関する科学文献レビューの報告書「Endocrine disruptors and child health - Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health (内分泌かく乱物質と子どもの健康－内分泌かく乱物質が子どもの健康に及ぼしうる発達初期影響)」を公表した。

2013年に、世界保健機関及び国連環境計画の連名で、2002年の報告書公表後の、主として疫学的研究結果からの指摘等をまとめた科学文献レビューの報告書「State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012 (内分泌攪乱化学物質の科学の現状 2012年版)」を公表した。

* Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors

http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/

日本語訳 (厚生労働省) : 内分泌かく乱物質の科学的現状に関する全地球規模での評価

<http://www.nihs.go.jp/edc/global-doc/index.html>

* Endocrine disruptors and child health - Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health

http://www.who.int/ceh/publications/endocrine_disruptors_child/en/

* State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012

<http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

日本語訳 (要約) : 内分泌攪乱化学物質の科学の現状 2012年版

http://www.nihs.go.jp/edc/files/EDCs_Summary_for_DMs_Jpn.pdf

2. 経済協力開発機構 (OECD)

経済協力開発機構では、化学物質のテストガイドラインプログラムの一環として、内分泌かく乱物質の試験及び評価 (Endocrine Disruptors Testing and Assessment: EDTA) に関する

検討を、1996年より進めている。ここでは、加盟国への情報提供と活動間の調整、化学物質の内分泌かく乱作用を検出するための新規試験法の開発と既存の試験法の改定、有害性やリスク評価の手法の調和（harmonization）等が目的として挙げられている。

この下で、「内分泌かく乱物質の試験と評価に関する概念的フレームワーク（Conceptual Framework）」が2002年に提案され（2012年改訂）、内分泌かく乱作用を検出するための各種試験方法が整理されている。

現在も、テストガイドラインプログラムの下で、化学物質の内分泌かく乱作用を検出するための試験法の開発が進められている。また、同プログラムの下に内分泌かく乱物質の試験と評価に関するアドバイザリーグループが設置され、新たな評価手法の検討が行われている。2012年には、以下の報告書が公表された。

* Guidance Document on Standardized Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidancedocumentonstandardisedtestguidelinesforevaluatingchemicalsforendocrinedisruption.htm>

* Detailed Review Paper on the State of Science on Novel *In Vitro* and *In Vivo* Screening and Testing Methods and Endpoints for Evaluating Endocrine Disruptors

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2012\)23&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2012)23&doclanguage=en)

また、一連の標準試験法において特に内分泌かく乱作用を評価するためのガイダンス文書として「Revised Guidance Document 150 on Standardized Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption」を2012年に公表しているが、2018年に改訂版を公表した。本文書は、化学物質の内分泌かく乱作用を評価する際のOECD概念的フレームワークに関する説明、使用する標準化試験方法の経緯、個々の試験における結果の解釈に関するガイダンスの提供を目的としている。

* Revised Guidance Document 150 on Standardised Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/guidance-document-on-standardised-test-guidelines-for-evaluating-chemicals-for-endocrine-disruption-2nd-edition-9789264304741-en.htm>

The OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disruptors (as revised in 2012) lists the OECD Test Guidelines and standardized test methods available, under development or proposed that can be used to evaluate chemicals for endocrine disruption. The Conceptual Framework is intended to provide a guide to the tests available which can provide information for endocrine disruptors' assessment but is not intended to be a testing strategy. Furthermore, this Conceptual Framework does not include evaluation of exposure; however this should be included when deciding whether further testing is needed. Further information regarding the use and interpretation of these tests is available in Guidance Document No. 150.

Conceptual framework for testing and assessment of endocrine disruptors

Mammalian and Non Mammalian Toxicology	
<p>Level 1 Existing Data and existing or new non-Test Information</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Physical & chemical properties, e.g., MW reactivity, volatility, biodegradability. • All available (eco)toxicological data from standardized or non-standardized tests. • Read across, chemical categories, QSARs and other <i>in silico</i> predictions, and ADME model predictions.
<p>Level 2 <i>In vitro</i> assays providing data about selected endocrine mechanism(s) / pathways(s) (Mammalian and non mammalian methods)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estrogen (OECD TG 493) or androgen receptor binding affinity (US EPA TG OPPTS 890.1150) • Estrogen receptor transactivation (OECD TG 455, ISO 19040-3), yeast estrogen screen (ISO 19040-1 & 2) TG 457). • Androgen receptor transactivation (OECD TG 458). • Steroidogenesis in vitro (OECD TG 456). • Aromatase assay (US EPA TG OPPTS 890.1200) • Thyroid disruption assays (e.g. thyroperoxidase inhibition, transthyretin binding) • Retinoid receptor transactivation assays • Other hormone receptors assays as appropriate • High-throughput screens

	Mammalian Toxicology	Non Mammalian Toxicology
<p>Level 3 <i>In vivo</i> assays providing data about selected endocrine mechanism(s) / pathway(s)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uterotrophic assay (OECD TG 440). • Hershberger assay (OECD TG 441). 	<ul style="list-style-type: none"> • Amphibian metamorphosis assay (OECD TG 231). • Fish short-term reproduction assay (FSTRA) (OECD TG 229). • 21-day fish assay (OECD TG 230). • Androgenized female stickleback screen (AFSS) (OECD GD 148). • EASZY Assay. Detection of Substances Acting through Estrogen Receptors using Transgenic cyp19a1b GFP Zebrafish Embryos (draft OECD TG). • <i>Xenopus</i> embryonic thyroid signalling assay (XETA) (draft OECD TG). • Juvenile medaka anti-androgen screening assay (JMASA) (draft OECD GD). • Short-term juvenile hormone activity screening assay using <i>Daphnia magna</i> (draft OECD TG). • Rapid androgen disruption adverse outcome reporter (RADAR) assay (draft OECD TG).
<p>Level 4 <i>In vivo</i> assays providing data on adverse effects on</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Repeated dose 28-day study (OECD TG 407). • Repeated dose 90-day study (OECD TG 408). • Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal male rats (PP male assay) (US EPA TG OPPTS 890.1500) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fish sexual development test (FSDT) (OECD TG 234). • Larval Amphibian Growth & Development Assay (LAGDA) (OECD TG 241). • Avian Reproduction Assay (OECD TG 206).

<p>endocrine relevant endpoints</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pubertal development and thyroid function assay in peripubertal female rats (PP female assay) (US EPA TG OPPTS 890.1450) • Prenatal developmental toxicity study (OECD TG 414). • Combined Chronic toxicity and carcinogenicity studies (OECD TG 451-3). • Reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 421). • Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (OECD TG 422). • Developmental neurotoxicity (OECD TG 426). • Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study (OECD TG 410). • Subchronic dermal toxicity: 90-day study (OECD TG 411). • 28-day (subacute) inhalation toxicity study (OECD TG 412). • Subchronic inhalation toxicity: 90-day study (OECD TG 413). • Repeated dose 90-day oral toxicity study in non-rodents (OECD TG 409). 	<ul style="list-style-type: none"> • Fish early life stage (FELS) toxicity test (OECD TG 210). • New guidance document on harpacticoid copepod development and reproduction test with <i>Amphiascus</i> (OECD GD 201). • <i>Potamopyrgus antipodarum</i> reproduction test (OECD TG 242). • <i>Lymnaea stagnalis</i> reproduction test (OECD TG 243). • Chironomid Toxicity Test (TG 218 & TG 219). • <i>Daphnia Magna</i> reproduction test (with male induction) (OECD TG 211). • Earthworm Reproduction Test (OECD TG 222). • Enchytraeid Reproduction Test (OECD TG 220). • Sediment Water <i>Lumbriculus</i> Toxicity Test Using Spiked Sediment (OECD TG 225). • Predatory mite reproduction test in soil (OECD TG 226). • Collembolan Reproduction Test in Soil (OECD TG 232).
<p>Level 5 <i>In vivo</i> assays providing more</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS) (OECD TG 443). 	<ul style="list-style-type: none"> • Fish Life Cycle Toxicity Test (FLCTT) (US EPA TG OPPTS 850.1500).

<p>comprehensive data on adverse effects on endocrine relevant endpoints over more extensive parts of the life cycle of the organism.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Two-generation reproduction toxicity study (OECD TG 416, most recent update). 	<ul style="list-style-type: none"> • Medaka Extended One-Generation Reproduction Test (MEOGRT) (OECD TG 240). • Avian two-generation toxicity test in the Japanese quail (ATGT) (US EPA TG OCSPP 890.2100/740-C-15-003). • Sediment Water Chironomid Life Cycle Toxicity Test (OECD TG 233). • <i>Daphnia</i> Multigeneration test for assessment of EDCs (draft OECD TG). • Zebrafish extended one-generation reproduction test (ZEOGRT) (draft OECD TG).
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3. 国際連合 (UN)

2002 年の国連環境計画 (UNEP) 管理理事会において、国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ (SAICM) が必要であることが決議された。これは 2006 年の国際化学物質管理会議 (ICCM1) において採択され、包括的方針戦略や世界行動計画が併せてとりまとめられた。2012 年に開催された第 3 回会議 (ICCM3) では、「内分泌かく乱物質」が SAICM における新規政策課題 (Emerging Policy Issues) に追加され、協力して取り組むべき優先事項として位置付けられた。

* SAICM Emerging Policy Issues and Other Issues of Concern

http://www.saicm.org/index.php?option=com_content&view=article&id=452&Itemid=685

第 4 回国際化学物質管理会議 (ICCM4) においては、ステークホルダーが UNEP を交えて内分泌かく乱化学物質 (EDCs: Endocrine Disrupting Chemicals) に関する情報を整理し広く普及するための決議が採択された。それを受け、UNEP 内の化学物質汚染国際パネル (IPCP: International Panel on Chemical Pollution) は 2017 年 7 月に「Overview Report」を公表した。この中で内分泌かく乱作用を根拠とした規制事例が示されている (表 1)。

* Overview Report I: Worldwide initiatives to identify endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs as of July 2017

* Overview Report II: An overview of current scientific knowledge on the lifecycles, environmental exposures, and environmental effects of select endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs as for July 2017

* Chemical Fact Sheets as of July 2017 Overview Report III: Existing national, regional and global regulatory frameworks addressing Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) as for July 2017

<https://www.unep.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/scientific-knowledge-endocrine-disrupting>

表1 UNEP Overview Report (2017)に記載されている内分泌かく乱性を根拠とした規制事例

国・地域	化学物質名	具体的規制内容
EU	DEHP、DBP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品への可塑剤としての使用量を0.1重量%未満に制限。
	ビスフェノールA	ポリカーボネート製哺乳瓶製造に対する制限として食品接触剤プラスチックの特定移行量を0.6mg/kg未満に制限。
	ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレート類	業務用及び家庭用クリーニング、布皮地処理、金属加工、化粧品等への使用量を0.1重量%未満に制限。
フランス	ビスフェノールA	食品接触材料への使用禁止。
スウェーデン	ビスフェノールA	0～3歳児向け食品包装に用いられる光沢被膜剤への使用禁止。 家庭用水道管に用いられる二成分エポキシ樹脂への使用禁止。
ベルギー	ビスフェノールA	0～3歳児向け食品に用いられる食品接触材料への使用禁止。
デンマーク	ビスフェノールA	0～3歳児向け食品に用いられる食品接触材料への使用禁止。
米国	DEHP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品への使用量を0.1重量%未満に制限。
カナダ	ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレート類	パルプ工場における年間使用量を1998年時の97%以上に削減するための汚染防止計画。 あらゆる製品の製造輸入における年間使用量を1998年時の97%以上に削減するための汚染防止計画。
	ビスフェノールA	ポリカーボネート製哺乳瓶の輸入、販売、広告の禁止。 廃水によるビスフェノールA汚染の防止計画の策定及び実行を要請する通知(Notice)。 化粧品の成分ホットリスト(Ingredient Hotlist)への追加対象。
	DEHP、DBP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品のビニール中含有量は1000mg/kgを超過してはならない。
	リンデン	許容不可能な健康及び環境リスクを示す神経内分泌活性物質であるため登録継続をしない。
ブラジル	DEHP、DBP、BBP	ビニール製玩具中の可塑剤としての使用量を0.1重量%未満に制限。
	ビスフェノールA	哺乳瓶への使用禁止。
香港	DEHP、DBP、BBP	玩具又はチャイルド(ケア)製品中のDEHP、DBP、BBPの総含有量0.1重量%以下に制限。
韓国	ノニルフェノール及びノニルフェノールエトキシレート類	これらの物質を含有する家庭用クリーナー、インク、ペンキ、業務用クリーナー、洗剤、洗剤、皮なめし剤の製造、輸出、販売、貯蔵、輸送、使用の制限。
南アフリカ	ビスフェノールA	哺乳瓶への使用禁止。
インド	ビスフェノールA	哺乳瓶への使用禁止。
イスラエル	DEHP、DBP、BBP	玩具及びチャイルドケア製品中組成物としての使用禁止。
	ビスフェノールA	乳児向けの哺乳瓶及びコップ製造の用途の禁止。

DEHP：フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)

DBP：フタル酸ジブチル

BBP：フタル酸ベンジルブチル

ビスフェノールA：4,4'-イソプロピリデンジフェノール

4. 欧州

4.1. 欧州委員会 (EC)、欧州連合 (EU)、欧州議会 (EP)

欧州委員会は、1996年から内分泌かく乱物質に対する取組を開始しており、1999年には内分泌かく乱物質に関する戦略を採択した (COM1999/706)。

これを受け、欧州連合 (EU) における植物保護製品、殺生物製品、REACH (欧州連合における化学物質の登録・評価・認可及び制限に関する規則) 関連化学物質、化粧品等に関する規制の中で、それぞれ内分泌かく乱物質が規定されている。

2014年6月に、植物保護製品規則 (PPPR) (EC)1107/2009 及び殺生物製品規則 (BPR) (EU)528/2012 の施行において内分泌かく乱化学物質を同定するためのクライテリアの策定に向けたロードマップが公表された。ここでは複数の政策オプションが設定されており、いずれを選択するかを判断するためにインパクトアセスメントを実施することとされた。人の健康、環境、農業、社会経済及び貿易に対する影響が分析対象とされ、現在分析作業が進められている。

(最新情報に修正中)

* European Commission

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/index_en.htm

欧州議会では、PETI (請願) 委員会からの委託を受け、既存の関連 EU 規則について論じ、ヒト健康をより保護するための提言を行う目的で、Directorate General for Internal Policies of the Union (事務局連合域内政策部) が2019年3月に「内分泌かく乱化学物質：科学的根拠からヒト健康保護へ向けて (Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection)」を公表した。この文書は、1999年以来 EU 規則によってハザード分類として認識されている内分泌かく乱化学物質の健康影響について、科学的知見を提示するものであり、内分泌かく乱の概念、ばく露の範囲、関連する健康影響、コストに関する科学的根拠についてレビューしている。

4.2. 欧州化学品庁 (ECHA: European Chemicals Agency)

ECHA においては、内分泌かく乱化学物質について WHO/IPCS (2002) の定義が採用されており、ある物質 (群) が REACH 規則における高懸念物質 (SVHC: Substances of Very High Concern) として選定される際の根拠となる。

内分泌かく乱作用がヒト健康又は環境に深刻な影響を及ぼす科学的根拠については、REACH 規則 Article 57(f) 「substances - such as those having endocrine disrupting properties (中略) for which there is scientific evidence of probable serious effects to human health or the environment which give rise to an equivalent level of concern to those of other substances listed in points (a) to (e) and which are identified on a case-by-case basis in accordance with the procedure set out in Article 59」により、Endocrine Disruptor Expert Group によって物質 (群) 毎に検討され「SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION」として公表される。SVHC に選定される

と 0.1%以上の含有製品に対する含有表示や1 トン以上の製造者からの ECHA への製造通知の義務が生じる。また、SVHC のリスト (Candidate List of Substances of Very High Concern for Authorization) は、認可対象物質 (Substances included in Annex XIV of REACH) の候補リストとされており、SVHC から更に認可対象物質に選定されると、最終申請日 (Latest application date) 及び日没日 (Sunset Date) が設定され、最終申請日までに認可申請を行わないと日没日以降の取扱いができなくなる。

ECHA は SVHC リストを随時公表しており、2021 年 1 月 19 日までに 211 物質 (群) が SVHC として掲載されているが、このうち内分泌かく乱性 (Endocrine disrupting properties) を根拠 (Reason for inclusion) としているのは 19 件、16 物質 (群) である (表 2)。

また、REACH 規則以外の欧州化学物質関連法規において、内分泌かく乱化学物質に同定された物質群を表 3 に示した (2020 年 5 月現在)。

* Candidate List of substances of very high concern for Authorisation (published in accordance with Article 59(10) of the REACH Regulation)

<https://echa.europa.eu/candidate-list-table>

* Substances identified as endocrine disruptors at EU level

<https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu>

表2 EU REACH 規則において内分泌かく乱作用 (Endocrine disrupting properties) を理由に SVHC に選定された 16 物質群

高懸念物質 (SVHC) ^{a)} *リスト掲載順	CAS No. ^{b)}	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion ^{c)} 選定根拠	認可対象物質 ^{d)} *年月日記載がある物質が該当	
				Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
4- <i>tert</i> -butylphenol 4- <i>tert</i> -ブチルフェノール	98-54-4	16/07/2019	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (内分泌経由での魚類への有害影響、NP 及び OP の活性から推測から予想されるエストロゲン様作用)		
Tris(4-nonylphenyl, branched and linear) phosphite (TNPP) with ≥ 0.1% w/w of 4-nonylphenol, branched and linear (4-NP) トリス(分岐鎖又は直鎖 4-ノニルフェニル)フォスファイト*直鎖 4-ノニルフェノール(4-NP)を 0.1%以上含有	-	16/07/2019	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (直鎖又は分岐鎖 4-ノニルフェノールによる影響→エストロゲン様作用)		
1,7,7-trimethyl-3-(phenylmethylene)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one *3-benzylidene camphor; 3-BC 1,7,7-トリメチル 3-(フェニルメチレン)ビジクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン (別名: 3-ベンジリデン=カンファー)	15087-24-8	15/01/2019	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用、抗アンドロゲン用作用)		
Dicyclohexyl phthalate DCHP フタル酸ジシクロヘキシル	84-61-7	27/06/2018	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (抗アンドロゲン様作用、ステロイド産生影響)		
Reaction products of 1,3,4-thiadiazolidine-2,5-dithione, formaldehyde and 4-heptylphenol, branched and linear (RP-HP) with ≥0.1% w/w 4-heptylphenol, branched and linear (4-HPbl) 1,3,4-チアゾリジン thiadiazolidine-2,5-ジチオン、ホルムアルデヒド、分岐及び直鎖 4-ヘプチルフェノールの反応生成物	-	15/01/2018	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (直鎖又は分岐鎖 4-ヘプチルフェノールによる影響→エストロゲン様作用)		

高懸念物質 (SVHC) ^{a)} *リスト掲載順	CAS No. ^{b)}	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion ^{c)} 選定根拠	認可対象物質 ^{d)} *年月日記載がある物質が該当	
				Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
4,4'-isopropylidenediphenol Bisphenol A; BPA ビスフェノールA	80-05-7	12/01/2017	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン作用、甲状腺軸への作用) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン様作用、エストロゲン軸への作用)		
4-heptylphenol, branched and linear substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 7 covalently bound predominantly in position 4 to phenol, covering also UVCB- and well-defined substances which include any of the individual isomers or a combination thereof 直鎖又は分岐鎖 4-ヘプチルフェノール	6465-71-0 6465-74-3 6863-24-7 1987-50-4 他	12/01/2017	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用)		
p-(1,1-dimethylpropyl)phenol 4-tert-アミルフェノール	80-46-6	12/01/2017	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用)		
4-Nonylphenol, branched and linear, ethoxylated substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 9 covalently bound in position 4 to phenol, ethoxylated covering UVCB- and well-defined substances, polymers and homologues, which include any of the individual isomers and/or combinations thereof 直鎖又は分岐鎖 4-ノニルフェノールエトキシレート	104-35-8 7311-27-5 14409-72-4 20427-84-3 26027-38-3 27942-27-4 34166-38-6 37205-87-1 127087-87-0 156609-10-8 他	20/06/2013	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用)	04/07/2019	04/01/2021
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, ethoxylated covering well-defined substances and UVCB substances, polymers and homologues 4-t-オクチルフェノールエトキシレート	2315-67-5 2315-61-9 9002-93-1 2497-59-8 他	19/12/2012	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用)	04/07/2019	04/01/2021

高懸念物質 (SVHC) ^{a)} *リスト掲載順	CAS No. ^{b)}	Date of inclusion 選定日	Reason for inclusion ^{c)} 選定根拠	認可対象物質 ^{d)} *年月日記載がある物質が該当	
				Latest application date 最終申請日	Sunset Date 日没日
4-Nonylphenol, branched and linear substances with a linear and/or branched alkyl chain with a carbon number of 9 covalently bound in position 4 to phenol, covering also UVCB- and well-defined substances which include any of the individual isomers or a combination thereof 直鎖又は分岐鎖 4-ノニルフェノール	84852-15-3 26543-97-5 104-40-5 17404-66-9 30784-30-6 52427-13-1 186825-36-5 142731-63-3 他	19/12/2012	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用)		
4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol 4- <i>t</i> -オクチルフェノール	140-66-9	19/12/2011	Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用)		
Diisobutyl phthalate フタル酸ジイソブチル	84-69-5	13/01/2010	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) <u>ヒト健康影響 (エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用)</u>	04/01/2019	04/07/2020
Benzyl butyl phthalate (BBP) フタル酸ブチルベンジル	85-68-7	28/10/2008	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) <u>ヒト健康影響 (エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用)</u>	21/08/2013	21/02/2015
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (別名: フタル酸ビス(2-エチルヘキシル))	117-81-7	28/10/2008	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - environment) 環境影響 (エストロゲン様作用) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) ヒト健康影響 (エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用)	21/08/2013	21/02/2015
Dibutyl phthalate (DBP) フタル酸ジブチル	84-74-2	28/10/2008	Toxic for reproduction (Article 57c) Endocrine disrupting properties (Article 57(f) - human health) <u>ヒト健康影響 (エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用)</u>	21/08/2013	21/02/2015

a) Candidate List of substances of very high concern for Authorisation より Endocrine disrupting properties を Reason for inclusion とする物質を抜粋

b) Candidate List of substances of very high concern for Authorisation に記載がない物質群については SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION を参照

c) Article 57(c)生殖毒性等も含まれる場合は併記。内分泌かく乱の主な作用影響については「SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION」から抜粋

d) Authorisation List -List of substances included in Annex XIV of REACH より抜粋

日 没 日：SVHC（認可対象候補物質）に選定後、評価され、その結果を受けて加盟国委員会(MSC)で認可対象候補物質リスト(Candidate List)への追加が決まると、同リストに記載される。そのなかから ECHA が優先順位を付けて附属書 XIV 収載案を欧州委員会に提出し、欧州委員会にて認可物質として附属書 XIV に収載されることが決まる。日没日は、その認可物質として収載された時の移行措置として定められ、その日までに認可を受けないとそれ以降は EU 域内では上市ならびに使用できなくなる。

最終申請日：同様に移行措置として定められ、日没日以降も認可申請者がその物質を継続使用または製造を希望する場合に、認可申請が受理されなければならない日付。日没日の 18 カ月前まで。本期日までに申請が受理されれば、日没日以降も認可申請に関する決定が下されるまでは、上市と使用が認められる。

表 3 EU REACH 規則以外の規則において内分泌かく乱化学物質に同定された物質群

規則	物質名	EC No.	CAS No.	該当影響
BPR 殺生物性製品規則	2,2-dibromo-2-cyanoacetamide (DBNPA) 2,2-ジブロモ-3-ニトリロプロピオンアミド	233-539-7	10222-01-2	環境影響 ヒト健康影響
BPR 殺生物性製品規則	Cyanamide シアナミド	206-992-3	420-04-2	環境影響 ヒト健康影響
BPR 殺生物性製品規則	Cholecalciferol コレカルシフェロール	67-97-0	67-97-0	環境影響 ヒト健康影響

4.3. 欧州食品安全機関 (EFSA: Europe Food Safety Authority)

(作成中)

4.4. EU における研究動向：EURION

内分泌かく乱化学物質の同定を改良するための欧州クラスター (EURION: European Cluster to Improve Identification of Endocrine Disruptors) は、EU Horizon 2020 Research and Innovation Programme (H2020-EU) が総額5千万ユーロを出資する8研究プロジェクトから構成されており、欧州におけるこの種の研究に対する公的出資としては最大規模である。

SC1-BHC-27-2018「内分泌かく乱化学物質 (EDC) を同定するための新たな試験及びスクリーニング方法」の要請からの試験提供先に選ばれたプロジェクト間の重複を避けつつ相乗効果を最大限に引き出すために、プロジェクトのクラスター化を図ることが決定され、2019年1月1日に EURION クラスターが開始した。なお EURION とは、通貨単位ユーロ (EURO) と模様に似たオリオン座 (ORION) とを組み合わせた造語である。

研究期間は、2020年～2023年である。

8つの研究プロジェクトの名称を以下に示した。

ATHENA (Assays for the identification of Thyroid Hormone axis-disrupting chemicals: Elaborating Novel Assessment strategies)

甲状腺ホルモン軸をかく乱する化学物質を同定するためのアッセイ：新規な評価戦略の案出

EDCMET (Metabolic effects of Endocrine Disrupting Chemicals: novel testing METHods and adverse outcome pathways)

内分泌かく乱化学物質の代謝影響：新規な試験方法及び AOP(adverse outcome pathway)

ENDpoiNTs (Novel Testing Strategies for Endocrine Disruptors in the Context of Developmental NeuroToxicity)

内分泌かく乱化学物質の発達神経毒性に関する新規な試験戦略

ERGO (Breaking down the wall between human health and environmental testing of endocrine disruptors: EndocRine Guideline Optimisation)

内分泌かく乱化学物質試験においてヒト健康と環境とにまたがる障壁の取り崩し：内分泌ガイドラインの最適化

FRIA (Female Reproductive Toxicity of EDCs: A human evidence-based screening and Identification Approach)

EDCs の雌性生殖毒性：ヒトでの科学的根拠に基づいたスクリーニング及び同定の取組

GOLIATH (Beating Goliath: Generation of Novel, Integrated and Internationally Harmonised Approaches for Testing Metabolism Disrupting Compounds)

代謝かく乱化学物質を試験するための統合的かつ国際的に調和した取組

SCREENED (A multistage model of thyroid gland function for screening endocrine-disrupting chemicals in a biologically sex-specific manner)

内分泌かく乱化学物質を生物学的に性特異的にスクリーニングするための甲状腺機能多段階モデル

OBERON (An integrative strategy of testing systems for identification of EDs related to metabolic disorders)

代謝疾患に関連する EDs を同定するための試験系の統合的戦略

*** EURION**

<https://eurion-cluster.eu/>

*** ATHENA**

<https://athenaedctestmethods.net/>

*** EDCMET**

<https://www.uef.fi/en/web/edcmet>

*** ENDpoiNTs**

<https://endpoints.eu/>

*** ERGO**

<https://ergo-project.eu/>

*** FRIA**

<http://freiaproject.eu/wp/>

*** GOLIATH**

<http://beatinggoliath.eu/>

*** SCREENED**

<http://screened-project.eu/>

*** OBERON**

<https://oberon-4eu.com/>

4.5. 欧州環境庁 (EEA)

欧州環境庁は、2012年に内分泌かく乱物質に関する科学文献レビューの報告書「The impact of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments The Weybridge+15(1996-2011) report (内分泌かく乱物質が野生生物、人及び環境に与える影響 ウェイブリッジ会議から15年が経過して)」を公表した。

* The impact of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments The Weybridge+15(1996-2011) report

<http://www.eea.europa.eu/publications/the-impacts-of-endocrine-disrupters>

4.6.デンマーク

デンマーク環境保護庁 (Danish Environmental Protection Agency) の委託により、Danish Centre on Endocrine Disruptors (CeHoS) は、2017年にECHAとは独自に内分泌かく乱化学物質として優先的に対応すべき13物質のリストを公表した。その母集団としては、ECHAマスターリスト(非公開)を主体とし、その他のリストとしてCeHoS reports(物質数26)、EU Priority List of Chemicals(物質数408)、DK Consumer Council list(物質数32)、Substitute it now! list(物質数94)、Trade Union Priority List for REACH Authorization(物質数71)、List of potential Endocrine Disruptors(物質数1,038)、WHO(176物質)が用いられた。

ED (Endocrine Disrupter) の定義としてはWHO/IPCS (2002) を採用しており、内分泌活性の評価においてはQSARデータも採用されている。

優先リスト化においては、北欧諸国(ノルウェー、スウェーデン、デンマーク、フィンランド)における化学物質ばく露データベースであるSubstances in Preparations in Nordic Countries (SPIN)において高ばく露懸念(probable to very probable risk of exposure)のある物質が選別されている。

* List of Endocrine Disrupting Chemicals (Final report, December 21th, 2017 (Some mainly editorial chances were made in September 2018))

https://images.chemycal.com/Media/Files/DK_ED-list-final_2018.pdf

表4 2017年デンマークによる内分泌かく乱化学物質(ED)優先13物質(2017)

物質名 (CAS番号)	懸念される 影響の区分	<i>In vitro</i> 作用機構	<i>In vivo</i> 作用機構	有害影響	関連性	評価
デルタメトリン Deltamethrin (52918-63-5)	ヒト健康	強：AR拮抗作用	弱：AR拮抗作用	中：雄生殖器官	中	EDと疑われる
プロクロラズ Prochloraz (67747-09-5)	ヒト健康	強：アロマターゼ阻害、 抗エストロゲン様作用、 抗アンドロゲン様作用	強：抗アンドロゲン様作用	強：乳頭保持	強	ED
	環境		強：魚類でのアロマターゼ 阻害	強：魚類及び両生類での表現型性比偏 向	強	ED
トリクロカルバン Triclocarban (101-20-2)	ヒト健康	中：アンドロゲン及びエ ストロゲンが介在する活 性の増大	強：アンドロゲン様作用	中：全付属生殖腺での重量増加	強	ED
オクタメチルシクロ テトラシロキサラン Octamethylcyclo- tetrasiloxane (D4) (556-67-2)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	強：生殖能低下、発情周期の不規則 化、排卵率低下、子宮重量増加、子宮 内膜細胞過形成、卵巣萎縮、膣粘液分 泌	強	ED
りん酸トリクレジル Tris(methylphenyl) phosphate (1330-78-5)	ヒト健康	強：エストロゲン濃度低 下につながるステロイド 産生影響	無～弱	強：成熟雄での有害生殖毒性影響	中	ED
4-tert-ブチルメチルベ ンジルプロパナール 2-(4-tert-butylbenzyl)- propionaldehyde (80-54-6)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用 弱：抗アンドロゲン様作 用	データなし	弱～中：精巣萎縮	中	ED
サリチル酸 Salicylic acid (69-72-7)	ヒト健康	中：テストステロン低下	中：抗アンドロゲン作用、 テストステロン減少	中：精子形成に及ぼす影響	強	ED
フェニトロチオン Fenitrothion (122-14-5)	ヒト健康	中：抗アンドロゲン様作 用、アンドロゲン様作用	強：抗アンドロゲン様作用	強：雄仔ラットで肛門生殖突起間距離 の低下、保持乳頭数の増加、雄成熟ラ ットで精巣組織、精子パラメータ、生 殖腺重量、テストステロン濃度への影 響	強	ED

物質名 (CAS 番号)	懸念される 影響の区分	<i>In vitro</i> 作用機構	<i>In vivo</i> 作用機構	有害影響	関連性	評価
ビフェントリン Bifenthrin (82657-04-3)	ヒト健康	強：1 <i>S-cis</i> 鏡像異性体に エストロゲン様作用あり (工業製品では認められ ず)	中～強：4-OH 代謝物及び 1 <i>S-cis</i> 鏡像異性体にエスト ロゲン様作用あり (工業製 品では陰性との試験結果あ り)	低～中：1 <i>S-cis</i> 鏡像異性体及び 4-OH 代謝物を用いての有害内分泌エンドポ イントに絞った試験については未実施 (低濃度で魚類の産卵数が認められる が内分泌特異的なエンドポイントでは ない)	中	ED と疑 われる
フタル酸ジノルマル ペンチル Di- <i>n</i> -pentylphthalate (131-18-0)	ヒト健康	強：ステロイド合成低 下、抗アンドロゲン様作 用	強：抗アンドロゲン様作用	強：雄仔動物で肛門生殖突起間距離の 低下、保持乳頭数の増加、精子数、雄 生殖器官の奇形及び重量低下	強	ED
ビスフェノールAF Bisphenol AF (1478-61-1)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	強：雄での二次性徴の遅延、雌での早 熟及び生殖能に及ぼす明かな影響	強	ED
	環境	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	強：哺乳類個体数に関連する生殖能に 及ぼす影響 (非哺乳類個体数に関連す るデータはない)	強	ED
安息香酸イソブチル Isobutyl paraben (4247-02-3)	ヒト健康	強：エストロゲン様作用	強：エストロゲン様作用	中：雄仔動物での精子運動性、精子数 に及ぼす有害影響、性的二型行動に及 ぼす影響	中	ED
ヘキサクロルフェン Hexachlorophene (70-30-4)	ヒト健康	中：抗エストロゲン様作 用	関連データなし	弱～中：精細管毒性として顕在化する 精巣組織への有害影響	弱	ED と疑 われる

5. 米国

米国環境保護庁（USEPA）では、内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム（EDSP）を進めている。これは 1999 年に策定されたものであり、食品品質保護法（Food Quality Protection Act）及び飲料水安全法（Safe Drinking Water Act）により、人の健康に有害な影響を及ぼすようなエストロゲン作用をもつ農薬及び飲料水中汚染化学物質をスクリーニングすることを目的としている。

（1）試験法の開発と妥当性の検証

内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムでは、Tier 1 スクリーニングと Tier 2 テストの 2 段階の試験体系を採用した。

Tier 1 スクリーニングは、生物の内分泌系に対する化学物質の作用の検出を目的とした試験であり、5 種類の試験管内試験（ラットエストロゲン受容体結合試験、ヒト HeLa 細胞エストロゲン受容体転写活性化試験、ラットアンドロゲン受容体結合試験、ヒトステロイド産生試験及びヒトアロマターゼ試験）及び 6 種類の動物試験（ラット子宮肥大試験、ラットハーシュバーガー試験、ラット雌思春期試験（Pubertal female）、ラット雄思春期試験（Pubertal male）、両生類変態試験及び魚類短期繁殖試験）より構成される。試験法の妥当性の検証が行われ、2009 年 10 月までに事業者が提出する試験法が公表された。

Tier 2 テストは、化学物質の生物に対する有害な影響を確認するための試験である。

（2）Tier 1 スクリーニングの実施

Tier 1 スクリーニングの対象物質としては、ヒトのばく露情報の有無を踏まえ、第 1 次リストとして、農薬活性成分（PAIs）及び高生産量化学物質（HPVs）の計 67 物質が選定された（その後、自主的な農薬登録の取り下げ等により、対象物質は 52 物質となった）。2013 年には、第 2 次リストとして、農薬及び飲料水において検出されている 107 物質が選定された。

Tier 1 スクリーニングについては、2009 年 10 月から 2010 年 2 月にかけて、Tier 1 スクリーニング第 1 次リスト収載物質の登録者、製造者及び輸入業者に対して実施命令が出された。提出された試験データと既存情報（未公開情報を含む）をもとに、証拠の重み付け（weight-of-evidence）を考慮して、Tier 1 スクリーニング評価が行われた。

2015 年 6 月に USEPA より EDSP における 52 物質の Tier 1 スクリーニング評価結果が公表された。Tier 2 テストの候補として 18 物質が選定され、併せて各物質に対し実施すべき試験項目が示されが、現時点で Tier 2 テストの実施命令は出されていない。

* United States Environmental Protection Agency

<https://www.epa.gov/endocrine-disruption>

Recommended Additional Testing including TIER 2 for Chemicals that Showed Potential Interaction with E, A and/or T

	Chemical	Human Health	Wildlife
1	Carbaryl	None	MEOGRT
2	Chlorothalonil	None	LAGDA
3	Cypermethrin	Special study: Assess androgenrelated effects in adult males	MEOGRT
4	DCPA	CTA (comparative thyroid assay)	LAGDA
5	Dichlobenil	None	MEORGRT
6	Dimethoate	CTA	None
7	Flutolanil	None	MEOGRT
8	Folpet	None	MEOGRT
9	Iprodione	None	MEOGRT
10	Linuron	CTA	MEOGRT, LAGDA
11	Metalaxyl	None	MEOGRT
12	Metribuzin	CTA	LAGDA
13	Myclobutanil	None	MEOGRT
14	O-phenylphenol	None	MEOGRT
15	PCNB	None	MEOGRT
16	Propargite	None	LAGDA
17	Propiconazole	None	MEOGRT
18	Tebuconazole	None	MEOGRT

7

(3) 代替試験法の開発

(作成中)

High-Throughput (HTP) Assays for :

Estrogen Receptor, Androgen Receptor, Steroidogenesis, Thyroid Pathway

Other tools:

SeqAPASS, Systematic Reviews, *In Vitro* to *In Vivo* Extrapolation (IVIVE), and Bioactivity Exposure Ratio (BER)

EDSP Tier 1 Battery of Assays (current)		Tier 1 Battery NAM Alternatives
Estrogen Receptor (ER) Binding	In vitro	ER Model (proposed)
Estrogen Receptor Transactivation (ERTA)	In vitro	ER Model (proposed)
Androgen Receptor (AR) Binding	In vitro	AR Model (proposed)
Aromatase	In vitro	STR Model (near future)
Steroidogenesis (STR)	In vitro	STR Model (near future)
Uterotrophic	In vivo	ER Model (proposed)
Hershberger	In vivo	AR/STR Model (future)
Female Rat Pubertal	In vivo	ER, STR, THY Models (future)
Male Rat Pubertal	In vivo	AR, STR, THY Models (future)
Fish Short Term Reproduction	In vivo	ER, AR, STR Models (future)
Amphibian Metamorphosis	In vivo	THY Model (future)
EDSP Tier 2 Tests		Tier 2 Battery NAM Alternatives
Rat 2-gen/EOGRT	In vivo	ER, AR, STR, THY (future)
Medaka Extended 1-Gen Reproduction	In vivo	ER, AR, STR (future)
Larval Amphibian Growth & Development	In vivo	THY (future)
Avian Multi-Generation Reproduction	In vivo	ER, AR, STR, THY (future)