

化学物質の内分泌かく乱作用に対する 環境省の対応 —EXTEND2016—

令和2年(2020年)2月21日

環境省環境保健部

山崎 邦彦

本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」について
2. EXTEND2016における取組状況
3. 今後の対応

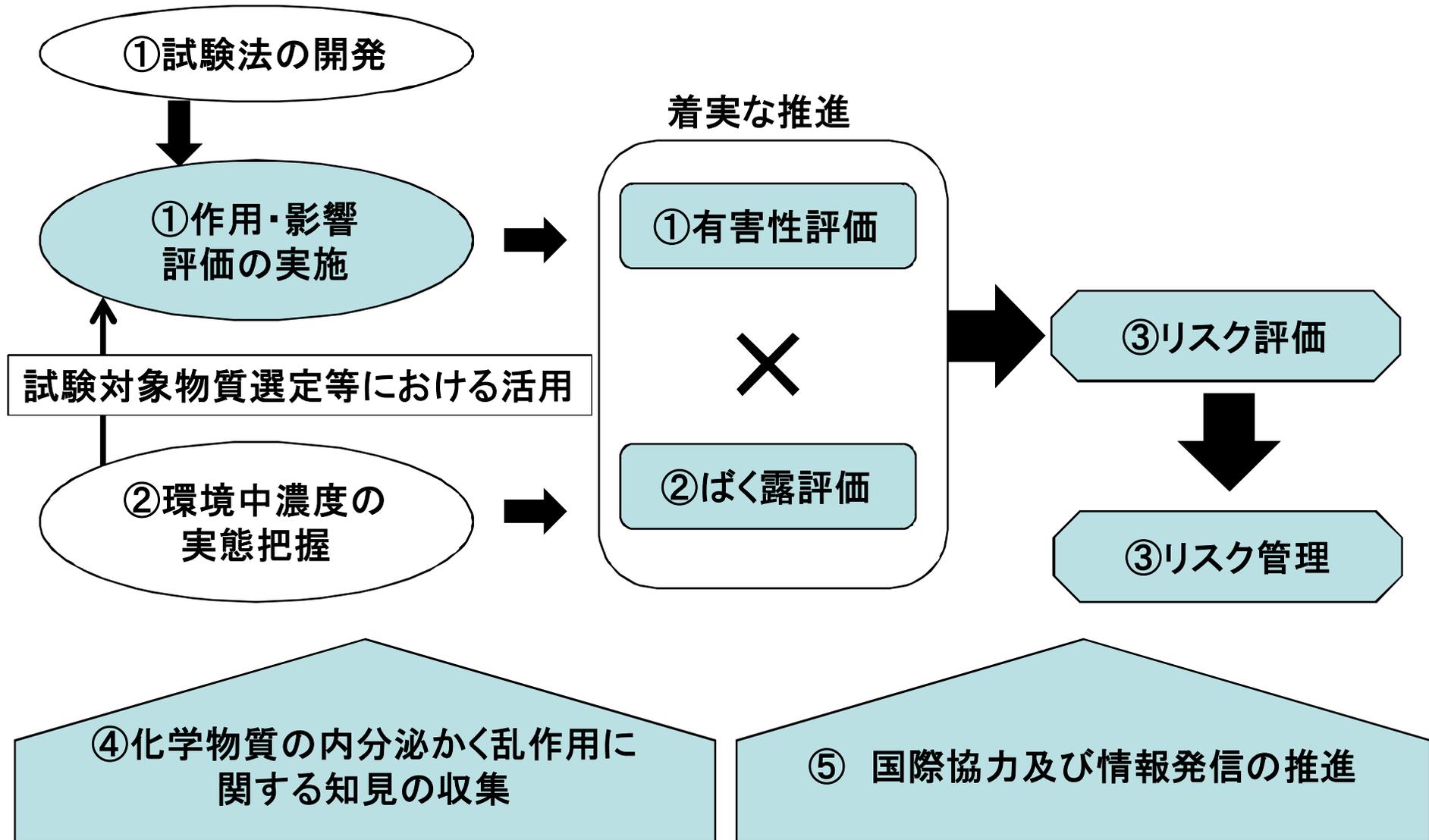
本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」について
2. EXTEND2016における取組状況
3. 今後の対応

EXTEND2016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
—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

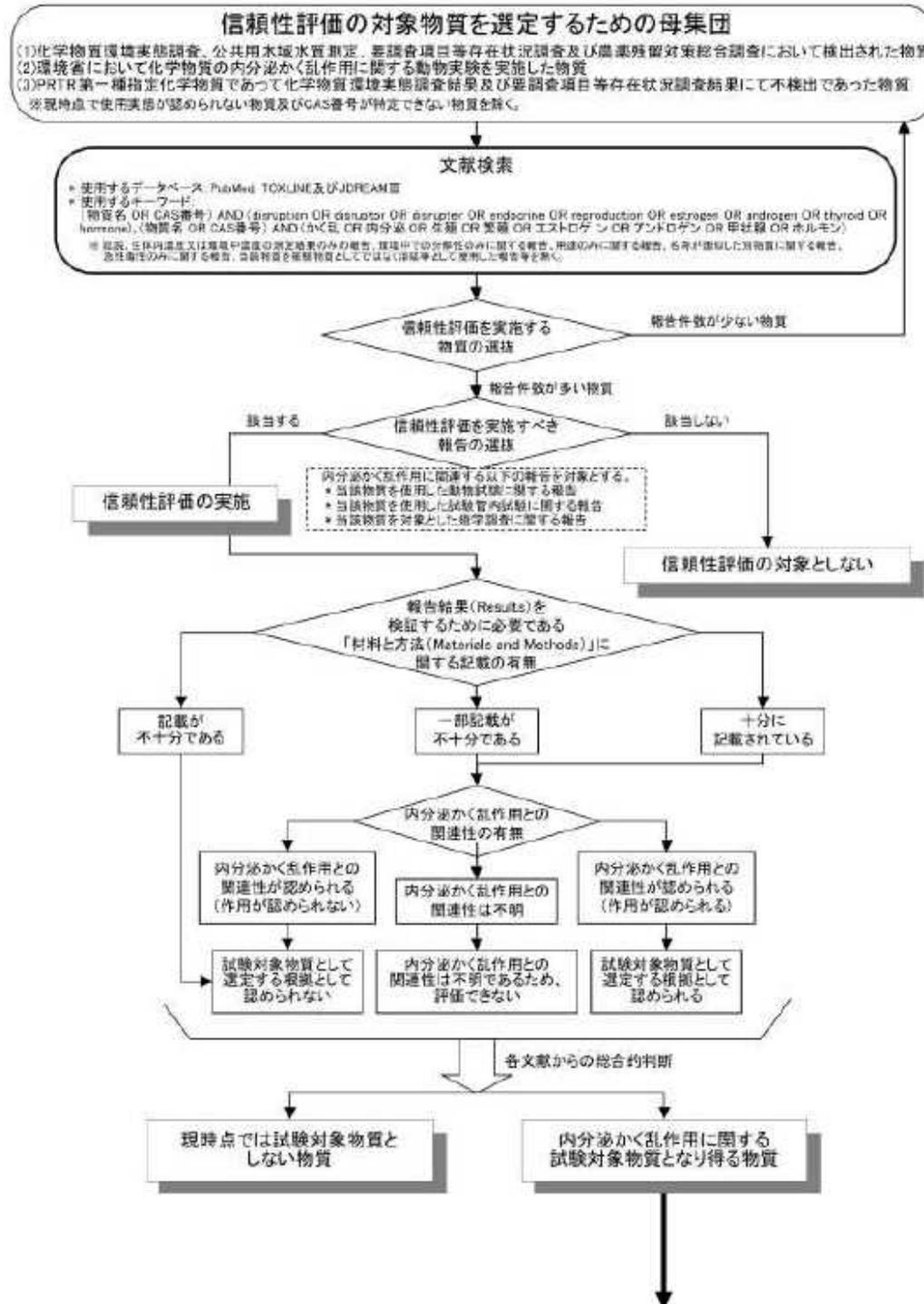
EXTEND2016における取組みの概念図



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

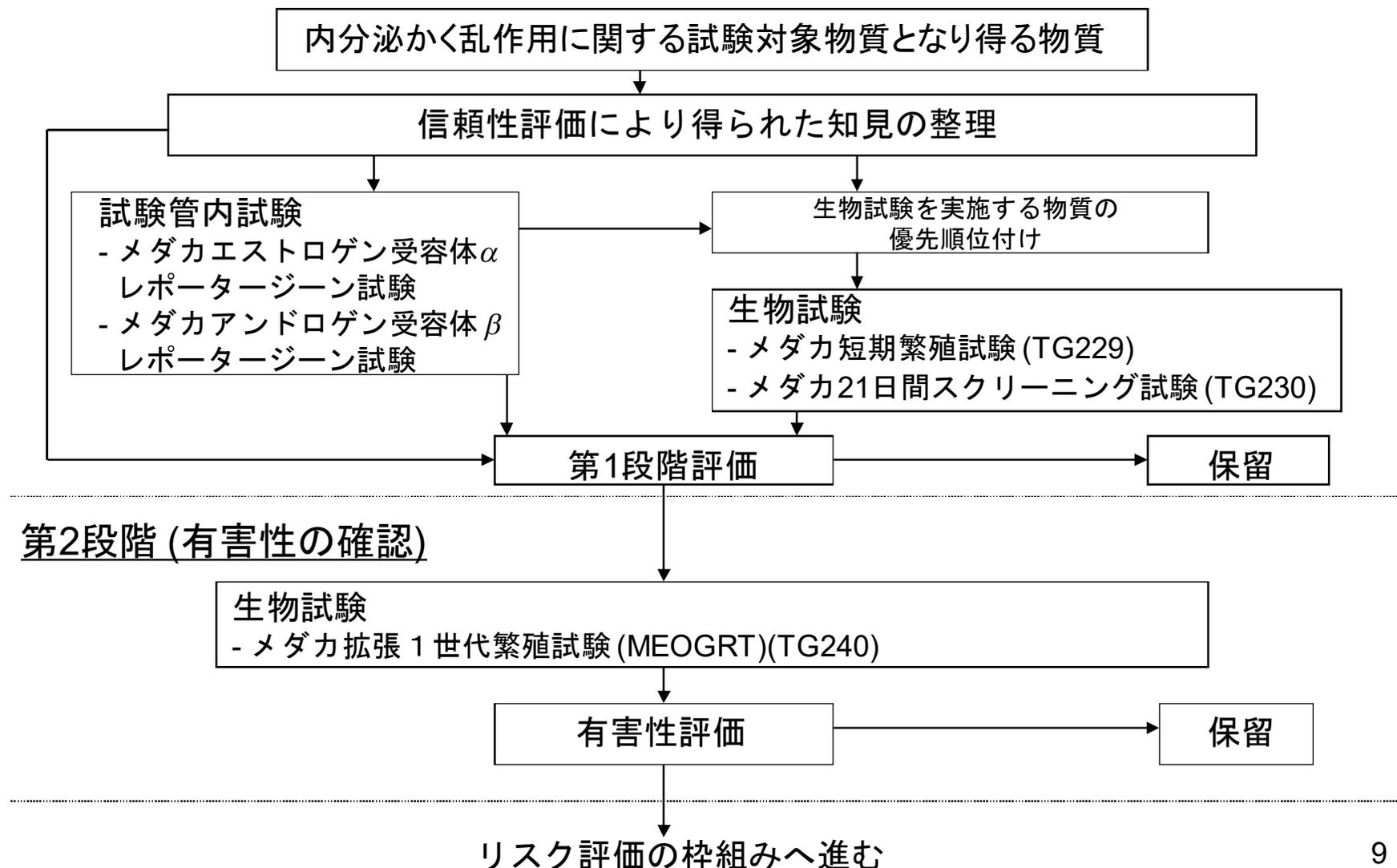
検討対象物質 の選定



内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み

生殖に及ぼす影響(エストロゲン様作用、抗エストロゲン作用、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)



本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」について
2. EXTEND2016における取組状況
3. 今後の対応

EXTEND2020及びEXTEND2016 における試験法開発

| 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 | ◎メダカでの魚類短期繁殖試験(OECD TG229) ◎メダカでの21日間魚類試験(OECD TG230)の 試験結果が既存の報告等により得られた場合 には、その試験結果を利用する。 | ◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中 |
| 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 | ◎メダカでの短期繁殖試験(OECD TG229) ◎メダカでの21日間魚類試験(OECD TG230)の 試験結果が既存の報告等により得られた場合 には、その試験結果を利用する。 | ◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中 |
| 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(仮称) | ◎メダカ拡張1世代繁殖試験(OECD TG240, MEOGRT) 検証試験実施中 |
| 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) 検証中 | ◎幼生期両生類成長発達試験(OECD TG241, LAGDA) 検証中 |
| 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短期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、▽検討中

試験・評価の進展 [1/5]

○検討対象物質の選定

- これまでに検討対象物質として計198物質を選定
- 180物質について既存知見の信頼性評価を実施し、131物質を「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」、49物質を「現時点では試験対象物質としない物質」と結論付け

平成30年度 of 取組状況

平成30年度に信頼性評価を実施した4物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用は以下の通り。

| | 物質の名称 | 示唆された作用 | | | | | | |
|----|------------|---------|---------|--------|---------|---------|----------|--------|
| | | 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 | 脱皮ホルモン |
| 1 | p-ニトロフェノール | ○ | ○ | ○ | ○ | — | — | — |
| 2 | クロチアニジン | ○ | — | — | ○ | — | — | — |
| 3 | ジフェノコナゾール | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | — |
| 4 | セルトラリン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | — |
| 合計 | 18試験 | 4 | 3 | 3 | 4 | 2 | 2 | 0 |

○: 既存知見から示唆された作用
 —: 試験管内試験を実施しない作用

試験・評価の進展 [2/5]

○第1段階試験管内試験の実施状況

- これまでに「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」のうち、93物質を対象として、延べ333項目の試験管内試験を実施、うち試験結果が陽性であったものは、37物質45項目

平成30年度の取組状況

平成30年度に第1段階試験管内試験を実施した26物質(エストロゲン作用19物質、抗エストロゲン作用22物質、アンドロゲン作用16物質、抗アンドロゲン作用9物質)について、その結果は以下の通り。

| | 物質の名称 | 示唆された作用 | | | |
|----|-----------------|---------|---------|--------|---------|
| | | 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 |
| 1 | メフェナム酸 | ○ | ◎ | ○ | ○ |
| 2 | メラミン | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 3 | 2,4-ジクロロフェノール | ◎ | ○ | ○ | ○ |
| 4 | ジブチルスズ | | ○ | | |
| 5 | ピレン | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 6 | フェニトロチオン | ○ | ○ | | |
| 7 | 2,4-ジクロロフェニキシ酢酸 | | ○ | | ○ |
| 8 | フェンチオン | ○ | | | |
| 9 | カルボフラン | | ○ | ○ | |
| 10 | アクリルアミド | ○ | ○ | | |
| 11 | フェノール | ○ | | ○ | |
| 12 | フルタニド | ○ | ○ | ○ | |
| 13 | 二硫化炭素 | ○ | ○ | ○ | |

○:試験を実施、◎:作用が示唆された

試験・評価の進展 [3/5]

○第1段階試験管内試験の実施状況

- これまでに「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」のうち、93物質を対象として、延べ333項目の試験管内試験を実施、うち試験結果が陽性であったものは、37物質45項目

平成30年度の取組状況

平成30年度に第1段階試験管内試験を実施した26物質(エストロゲン作用19物質、抗エストロゲン作用22物質、アンドロゲン作用16物質、抗アンドロゲン作用9物質)について、その結果は以下の通り。

| | 物質の名称 | 示唆された作用 | | | |
|----|------------|---------|---------|--------|---------|
| | | 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 |
| 14 | グリホサート | ○ | ○ | ○ | |
| 15 | ニトロベンゼン | ○ | ○ | ○ | |
| 16 | りん酸トリクレジル | ◎ | | ○ | ○ |
| 17 | カルベンダジム | ○ | ○ | | ○ |
| 18 | アクリルニトリル | ○ | ○ | ○ | |
| 19 | ジブロモクロロメタン | ○ | ○ | ○ | |
| 20 | ブタクロール | | ○ | ○ | ○ |
| 21 | プロシミドン | | ○ | | |
| 22 | 酢酸クロルマジノン | ○ | | | |
| 23 | マンゼブ | ○ | ○ | | |
| 24 | マンネブ | ○ | ○ | ○ | |
| 25 | ジメトエート | | ○ | ○ | ○ |
| 26 | フタル酸ジイソブチル | | ○ | | |

○:試験を実施、◎:作用が示唆された

試験・評価の進展 [4/5]

○第1段階生物試験の実施状況

- 試験管内試験が陽性であった20物質について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験 (OECD TG229)を実施。うち11物質について、エストロゲン様作用を確認。2物質については抗エストロゲン様作用、16物質についてはメダカの産卵数の減少を確認

平成30年度の取組状況

【ベンゾフェノン-2】

メダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を実施。

•0.0943、0.939、9.53mg/L(実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、死亡率、全長、体重、総産卵数、生殖腺体指数、肝臓体指数、二次性徴、雌の肝臓中ビテロゲニン濃度に統計学的に有意な変化は認められなかった。9.53mg/Lのばく露群において、雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値及び受精率の統計学的に有意な低値が認められた。

【ペンディメタリン】

メダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を実施。

•5.69、28.8、100µg/L(実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、死亡率、全長、体重、総産卵数、生殖腺体指数、肝臓体指数、二次性徴、雌の肝臓中ビテロゲニン濃度に統計学的に有意な変化は認められなかった。100µg/Lのばく露群において、雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値及び受精率の統計学的に有意な低値が認められた。

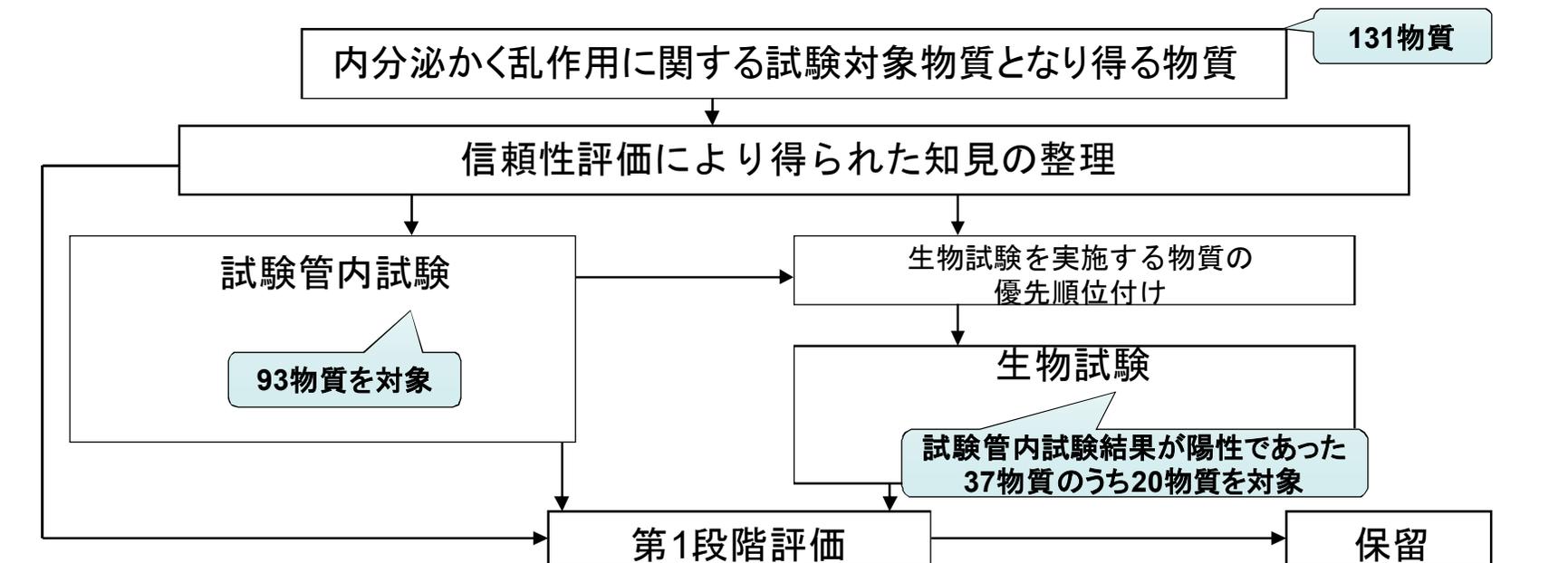
試験・評価の進展 [5/5]

○第2段階生物試験の実施状況

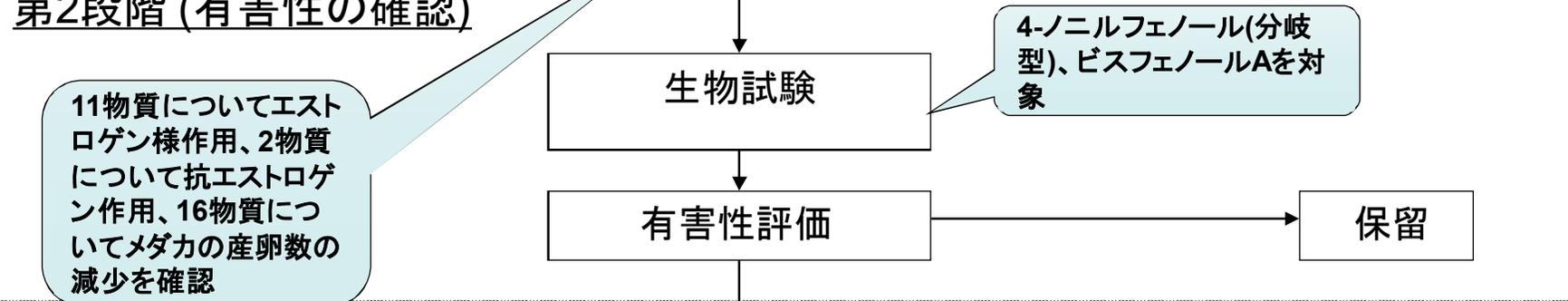
- ・ 平成27年にOECDテストガイドラインとして採択されたメダカ拡張一代繁殖試験(MEOGRT)について、試験法としての検証を続けつつ、EXTEND2016における第二段階試験として試験を実施
- ・ 平成27年度に4-ノニルフェノール(分岐型)を対象としてMEOGRT試験を実施。これにより、同試験の適用性に関する知見が得られ、当該物質がメダカに対してエストロゲン様作用を示すこと及びメダカの繁殖に対する有害性を示すことを確認(繁殖に及ぼす最低影響濃度は、 $1.27 \mu\text{g/L}$)
- ・ 以後順次MEOGRT試験を実施
 - ビスフェノールA(平成28年度)
 - 4-tert-オクチルフェノール(平成29～30年度)
 - エストロン(平成29～30年度)

内分泌かく乱作用の有害性評価の枠組み

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

日英共同研究 [1/2]

【概要】

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進めており、2015年(平成27年)4月より、第4期共同研究を実施中。

【第4期日英共同研究】

第4期の日英共同研究では、以下の4つのコアプロジェクトのもとで調査や研究を推進。

コアプロジェクト-1

処理排水中及び環境中の主要な内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質及び新たな化学物質の挙動を推定するための研究並びにそれら化学物質の環境中への排出を低減するための研究

コアプロジェクト-2

内分泌かく乱化学物質のスクリーニングのための各種メカニズムに対応する様々な分子メカニズムの解析並びに試験管内スクリーニングシステムや遺伝子組換え魚類の開発等に関する研究

コアプロジェクト-3

水生生物等に対する生殖や発達に対する影響を理解するための化学物質試験におけるエンドポイントの評価等に関する研究

コアプロジェクト-4

内分泌かく乱化学物質と疑われる物質が個体群に及ぼす影響のシミュレーション並びに英国及び日本における野生生物への環境リスクの解析に関する研究

日英共同研究 [2/2]

日英共同研究の方針や進捗について議論するため、毎年日英共同研究ワークショップを開催。第21回ワークショップは2019年11月12～13日に日本(大津)で開催。

(1) 日英共同研究における研究成果等に関する報告

両国の研究担当者より、各コアプロジェクトの研究成果について報告が行われた。併せて、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があり、情報交換が行われた。

(2) 日英共同研究の今後の展開

2020年4月から5年間を目途として、第5期共同研究を実施することについて、日英両国間で合意し、合意文書に署名した。

- ・対象領域を従来の「化学物質の内分泌かく乱作用」から拡大し、「新たな懸念となる汚染(contaminants of emerging concern)」を加えることとした。
- ・共同研究課題は、従来同様4課題を設定し、人健康保護の視点も考慮することとした。
- ・研究協力に加え、行政間の連携、協力を強化することとした。

(3) 今後の日英共同研究ワークショップの開催

第22回日英共同研究ワークショップは、2020年秋に英国で開催する予定。

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。

【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。

本日の構成

1. 環境省「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応－EXTEND2016－」について
2. EXTEND2016における取組状況
3. 今後の対応

おことわり:

本項目における報告内容は、必ずしも環境省の公式見解を示すものではありません。

今後の対応

- 影響評価

- 内分泌かく乱作用が疑われる物質の評価を効率的に行えるよう、これまでの基本的な考え方を踏襲しつつ、着実に推進。

- リスク評価

- 環境省では、次の2つのレベルに対応するリスク評価を実施。
 - リスク管理の検討に向けた詳細な評価を行う候補物質の抽出を目的とする評価
 - 環境行政としてリスク管理の必要性を判断するための詳細なリスク評価
- このようなリスク評価の体系に内分泌かく乱作用に関する評価を追加することを視野に入れて、リスク評価を推進。

- リスク管理

- リスク評価の進捗を受け、諸外国の検討の動向を注視しつつ、早急にリスク管理のあり方を検討。

既存の評価体系とは？

- 化学物質の環境リスク初期評価（「グレー本」）
- 化学物質審査規制法（化審法）に基づく評価
 - 優先評価化学物質の指定のためのスクリーニング評価
 - 第二種特定化学物質の指定に向けて、優先評価化学物質を対象として行う段階的なリスク評価
 - 第一種特定化学物質の指定に向けた評価（？）
- 水生生物保全環境基準の設定
- 農薬取締法に基づく生活環境動植物の被害防止のための農薬登録基準の設定

内分泌かく乱(化学)物質

(endocrine disruptorsまたはendocrine disrupting chemicals)

- WHO報告書(2002)における定義

An endocrine disruptor is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.

- 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

出典

WHO/IPCS (2002): Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors

平成28年度公開セミナー(平成28年12月7日)より

内分泌かく乱化学物質の環境ハザード評
価及び環境リスク評価(EHRA)
SETAC Pellston ワークショップ™の成果

Peter Matthiessen

Independent ecotoxicology consultant, United Kingdom

peter@matthiessen.freeserve.co.uk

Presentation to EXTEND seminar, Tokyo, 7 December 2016

結論

平成28年度公開セミナー(平成28年12月7日)より

(今回一部リバイス)

- 化学物質の内分泌かく乱作用に対するポテンシャルを評価することは、複雑であり高くつく。
- しかし、EATS*作用に関し内分泌かく乱作用を有する物質(EDSs)の環境影響を測定するための手法は、おおむね揃っており、その解釈や個体群への外挿の方法についても同様。
- さらに、ほとんどの場合は安全レベルを設定することが可能である → EDSsは個体群に対し閾値濃度を有する。
- EHRA SETAC Pellston ワークショップ™の包括的な結論は、もし環境ばく露、関連生物種やライフステージへの影響、遅発性影響及び用量／濃度反応関係が十分に明確化されれば、EDSsの環境リスク評価実施は科学的に妥当である。
- 我々が開発したEDSs 意思決定スキームの基本的な考え方が、リスク評価実施者により、それぞれの評価プロセスの基礎として利用されることを望む。

* EATS = estrogen, androgen, thyroid and steroidogenic

意思決定のための 提案スキーム

Matthiessenら*

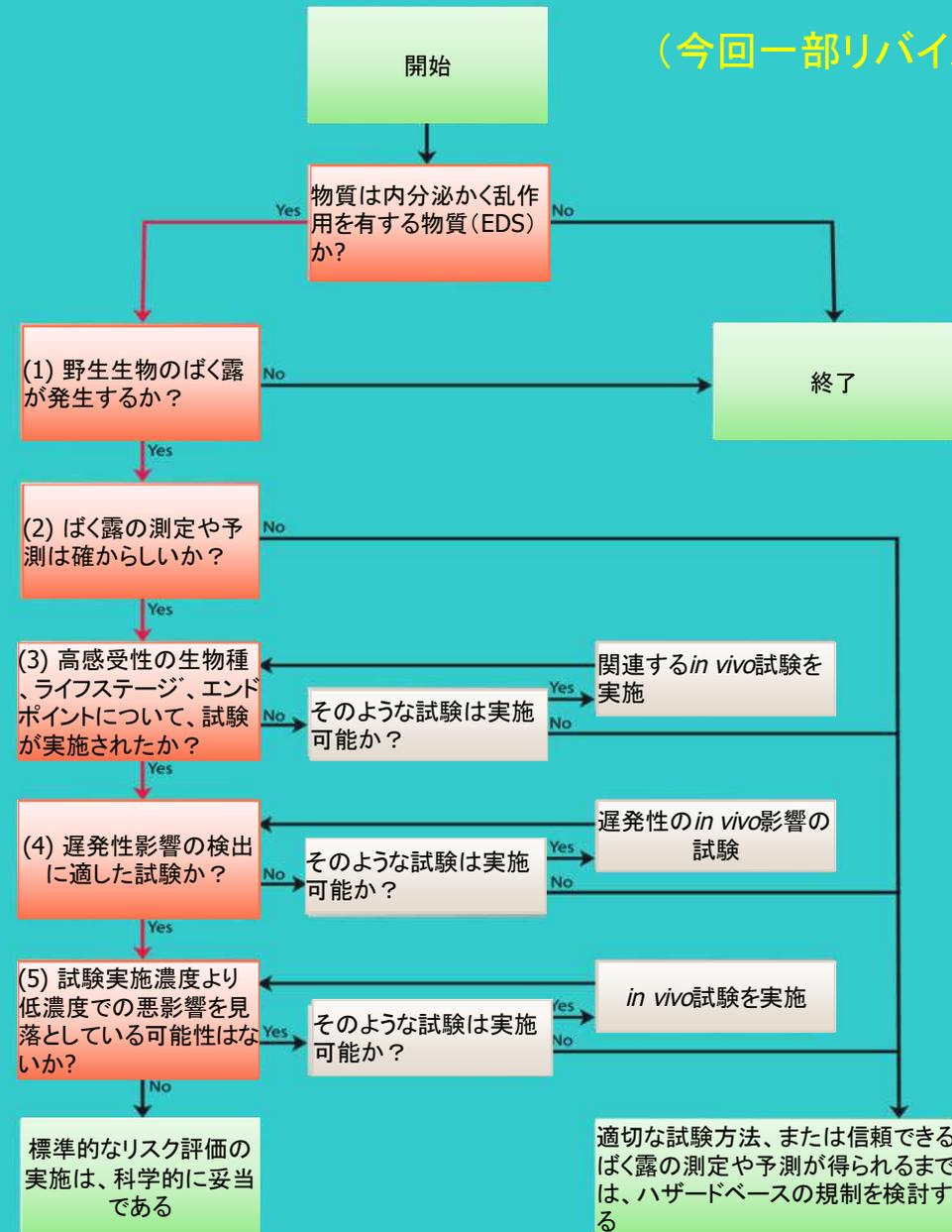
....答えるべき質問: 十分に
予防的なリスク評価によって
進めているか?

本スキームは、リスク評価者
が各自の詳細な評価方法を
開発する上での出発点として
提案されている。

* Matthiessen, *et al.*, Integrated
Environmental Assessment and
Management, 13 (2), 267-279
(2016).

平成28年度公開セミナー(平成28年12月7日)より

(今回一部リバイス)



今後の展開の方向

- 欧米の動向（研究開発及び規制）の把握・フォロー
（現行EXTEND2016の目指す方向の妥当性の確認）
- 試験・評価手法の開発
（OECDプログラムを通じた国際的整合性の確保）
- 試験及び評価の推進
 - 検討対象物質の効率的な抽出
 - 試験及び評価の効率化
- （広義の）環境リスク評価の実施
 - 化学物質の環境リスク初期評価
 - 化学物質審査規制法に基づくリスク評価
 - 水生生物保全環境基準の設定に向けた評価

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>