

「化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の
対応(EXTEND2016)」による取組みの概要

令和3年(2021年)2月25日

環境省環境保健部
山崎 邦彦

本日は、このセミナーのイントロとして、EXTEND2016の概要について、比較的短い時間の中で御紹介させていただきます。

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

2

本日の構成です。EXTEND2016の概要を御紹介した後、取組状況をざっと御紹介し、最後に今後の対応について簡単にお話ししたいと思います。

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

3

初めに、EXTEND2016の概要です。

環境省(庁)の対応の経緯

- 内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について
－環境ホルモン戦略計画SPEED'98－ [平成10年5月]
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について－EXTEND2005－ [平成17年3月]
- 化学物質の内分泌かく乱作用に関する今後の対応
－EXTEND2010－ [平成22年7月]
- 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]

4

冒頭の挨拶にもありましたように、平成10年(1998年)にSPEED'98として最初のプログラムをスタートさせた後、2005年に少し進め方を変える形でEXTENDという名前をつけ、それを5年ごとにリバイズしながら本年度に至っています。現在は、平成28年に策定いたしましたEXTEND2016が動いています。

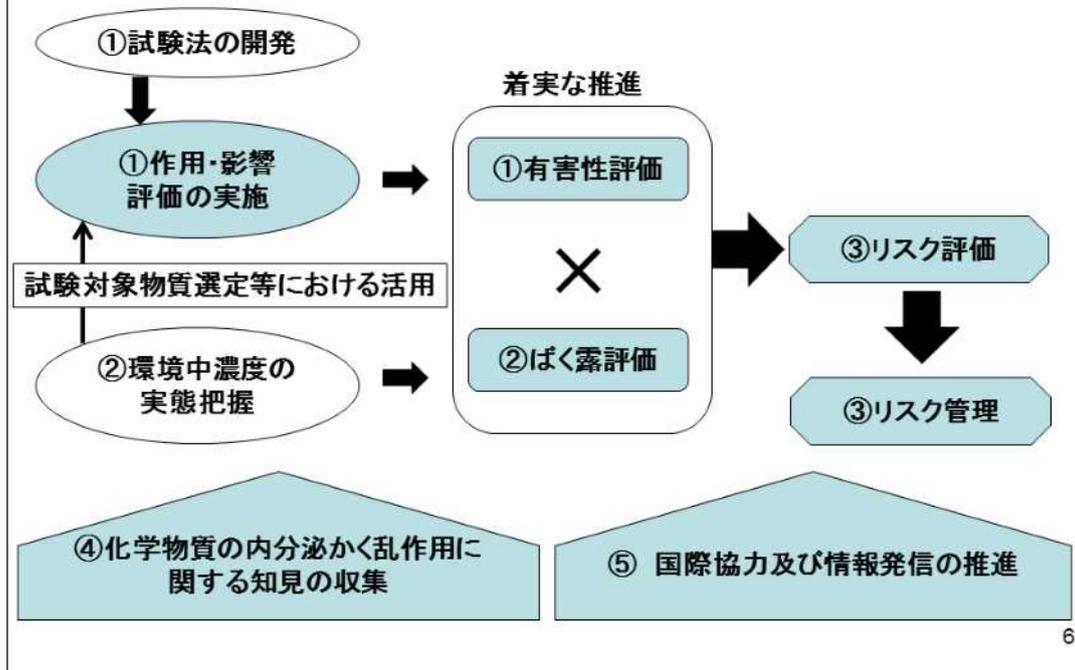
EXTEND2016の概要

- 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

5

現在のEXTEND2016はこういう名前になっています。基本的にはそれまで進めてきていたプログラムの枠組みを維持しながら、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て、必要に応じ管理していくことを目標にしています。環境省の事業として、生態影響に関する検討を優先して、リスク管理に向けた議論を深めていくということを主眼に進めています。また、併せて国際的な協力も重視しており、アメリカやイギリス等とも協力事業を進めているほか、OECDにおける試験法の検討にも参加し、そういった国際的な検討の動向にも留意しながら進めています。

EXTEND2016における取組みの概念図



これは取組の概念図です。試験法を開発して、影響評価をし、有害性の評価をして、リスク評価、リスク管理につなげていくという構造を取っており、併せて関連情報の知見の収集や国際協力事業等を行っています。

評価の考え方

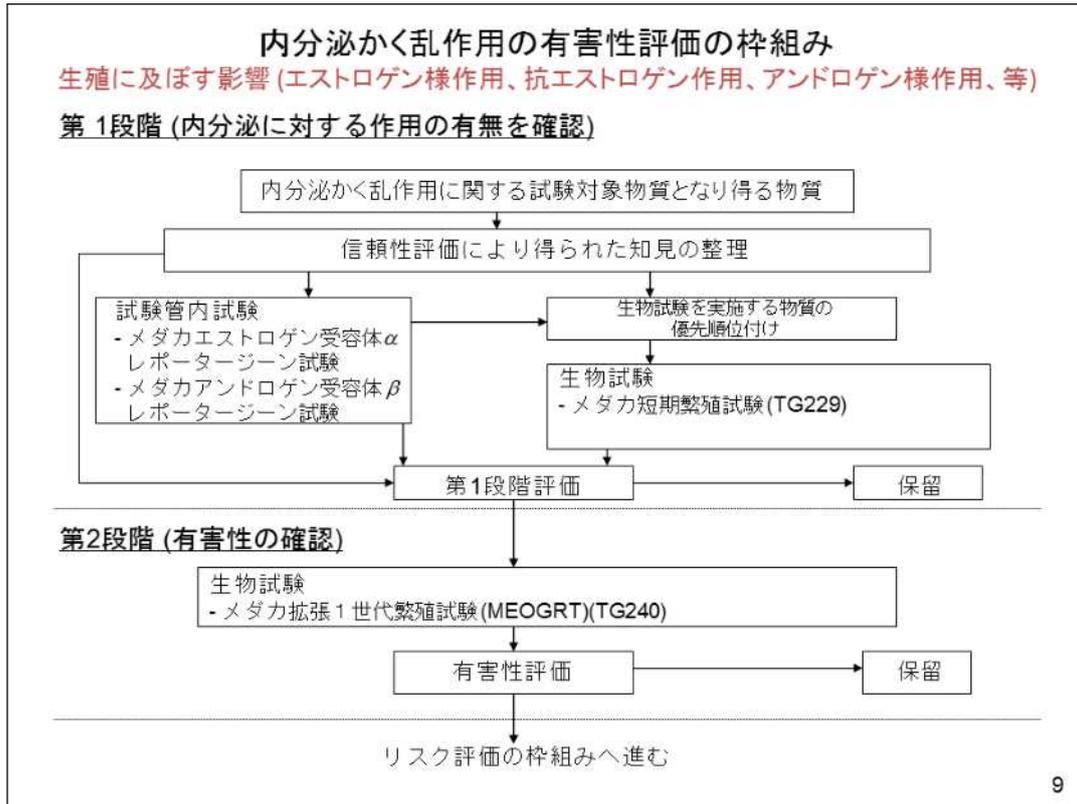
- 評価の対象生物
 - 水生生物:魚類、両生類及び無脊椎動物
- 評価対象とする影響
 - 生殖に及ぼす影響—エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用
 - 発達(変態等)に及ぼす影響—甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用
 - 成長に及ぼす影響—幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用
- 検討対象物質の選定
 - 環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出する目的
→国内の環境調査で検出された物質等を母集団とする
 - 有害性に着目して既存知見を整理し、内分泌かく乱作用との関連性が認められる物質を抽出
- 試験の実施と有害性評価
 - 2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

7

ヒトの健康影響のほうは行政の役割分担の観点で厚生労働省側に委ねる形を取っていますので、環境省の事業ではいわゆる生態影響として、環境中の水生生物を評価の対象生物としています。その生殖や発達、成長に及ぼす影響を、ここに記載したような作用に着目しながら見ていく形を取っています。

検討対象物質の選定は、環境リスクが懸念される物質を効果的に抽出する目的で、ここに示した形で進めています。かつてのSPEED'98で作成していたような、いわゆる疑わしい物質のリストというものは現在存在しませんので、国内の環境調査で検出された物質を母集団とし、既存知見を収集、整理して、詳しい評価が必要な物質を選んでいくというプロセスを取っています。

ここでは、一番下にありますように、2段階の試験・評価の枠組を構築して、第1段階と第2段階に分けて、ここに示したような試験を順次実施していく形を取っています。



2段階の有害性評価の枠組みをお示しします。第1段階で内分泌系に対する作用の有無を確認して、第2段階で有害性を確認するという、この2段階の枠組みをつくって、試験管内試験や生物試験を使いながら評価していく形を取っています。

この2段階に分けて評価する枠組みは、アメリカの環境保護庁が行っているEDSP(内分泌かく乱化学物質スクリーニングプログラム)で採用している考え方と基本的には共通するもので、第1段階でスクリーニング的に作用の有無を確認して、第2段階でより詳しい試験をして有害性を確認するという、2段階の手順です。

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

10

続きまして、2番目として現在の取組状況です。

EXTEND2020及びEXTEND2016における試験法開発

検出可能な作用	区分	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

試験法開発の状況をお示しします。左側の縦軸が検出可能な作用で、横軸が2段階のフレームワークの中のどこに当たるかを示しています。第1段階の試験管内試験と第1段階の生物試験。一番右側が第2段階の生物試験ですが、各こういった形で試験法の開発を進めてきており、◎はもう既に開発されたものです。EXTEND2005以降、試験法開発を続けてきておりますので、だいぶ開発されてきていますが、検証試験を実施中のものや、OECDの場で試験法開発を国際的に進めているものも、一部残っています。

試験・評価の進展 [1/2]

○検討対象物質の選定

- これまでに検討対象物質として計209物質を選定
- 201物質について既存知見の信頼性評価を実施し、156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」、45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

○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、97物質を対象として、延べ346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

○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

12

スライドの12と13は試験・評価の進展で、ここはどのぐらいの物質の試験を取り上げて評価を行い、試験が進んできたかという実施状況を挙げたものです。詳しくは後で見たいと思います。

試験・評価の進展 [2/2]

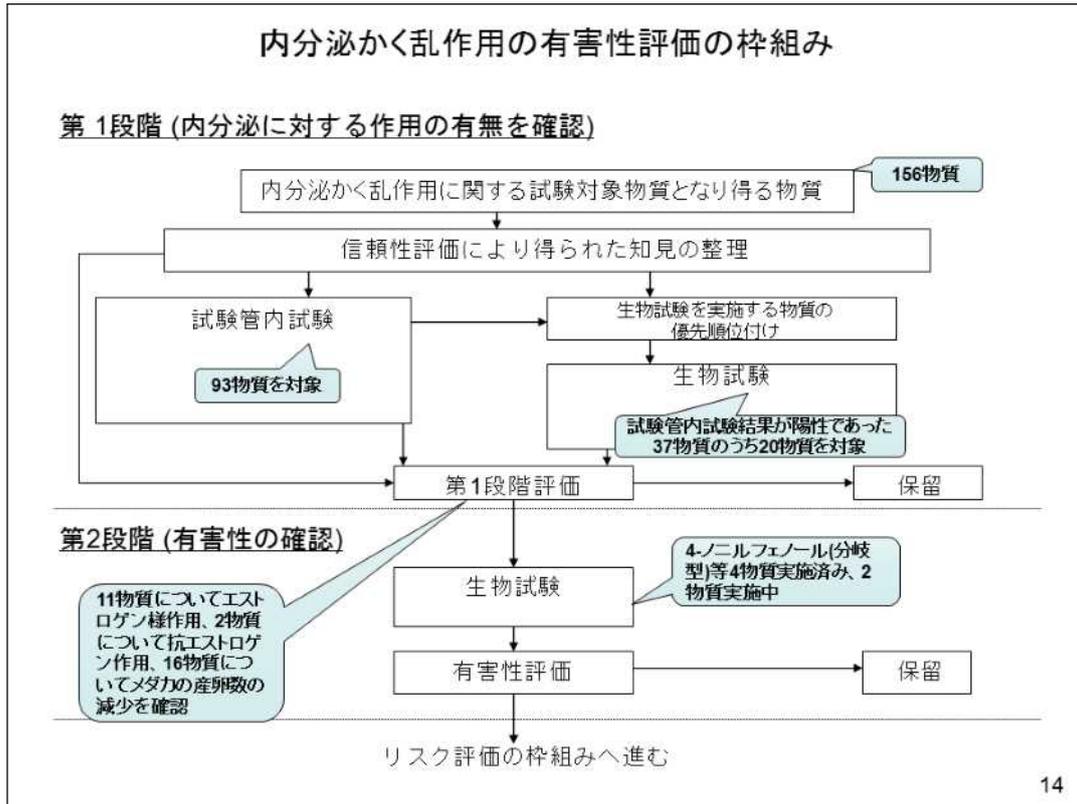
○第2段階生物試験の実施状況

- ・ 平成27年(2015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1世代繁殖試験(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2段階試験として試験を実施
- ・ 平成27年度(2015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(2016年度)
 - 4-*tert*-オクチルフェノール(2017~2018年度)
 - エストロン(2017~2018年度)
 - 17 α -エチニルエストラジオール(2019~2020年度)
 - リン酸トリフェニル(2019~2020年度)

13

第2段階生物試験の実施状況をお示しします。現在OECDテストガイドラインとして2015年に採択されたメダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT)について、試験法としての検証を続けつつ、EXTENDの2段階試験として試験を実施している形になっています。4-ノニルフェノールを筆頭に、以下スライド3に示しましたように、順次MEOGRTの試験を実施してきている段階になっています。

下の2つの物質の試験が本年度末には結果が出てくるとは思いますが、その結果を見て、評価にどう使うかを考えていくこととなります。



このスライドは、実際にこの2段階の枠組みの中でどのくらいの物質の試験や評価が進んでいるかをお示したものです。詳細は省略します。

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、2020年(令和3年)4月より、第5期共同研究を実施中。

【第5期日英共同研究】

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、2019年11月に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(コアプロジェクト1~4)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。

15

この事業の中では、イギリスとアメリカとの協力事業を進めています。スライド15と16は日英共同研究の概要を御紹介しています。これも歴史が長いのですが、現在は第5期の日英共同研究を、2020年の4月から5年間を目途として開始しています。基本的には化学物質の内分泌かく乱作用に関する共同研究事業ですが、そこに新たな懸念となる汚染(contaminants of emerging concern)を加える形で、少し検討対象領域を拡大して現在も進めています。

日英共同研究 [2/2]

日英共同研究の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22回ワークショップは2020年10月12～13日にオンラインで開催。

(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、4つの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

4つのコアプロジェクトのそれぞれにおいて次の1年間で進めるべき共同研究の内容について、担当研究者より報告された。生物試験手法に関する共同研究については、OECDにおける検討課題をさらに加えて進めることとされた。

(3) 今後の日英共同研究ワークショップの開催

第23回日英共同研究ワークショップは、2021年秋に日本側主導で開催する予定。

16

日英共同研究の現在の進捗状況です。本年度はこのコロナ渦なので、例年開くワークショップはオンラインで開催いたしました。2021年秋と見込まれる次回の会議も、オンラインになりそうな気がしています。

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】

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。

17

アメリカとの二国間協力です。こちらは主に試験法の開発を中心に協力事業を進めてきています。先ほど御紹介しましたメダカ拡張1世代繁殖試験(MEOGRT)や、両生類を用いる幼生期両生類成長発達試験(LAGDA)という、2つの重要な試験法が、OECDのテストガイドラインとして採択されておりますが、これはアメリカと日本と共同で開発してきて、試験法としてまとめ上げ、テストガイドライン化にこぎ着けたというものです。

現在は、試験法の開発よりも、日本とアメリカの双方で進めている評価事業の中で、こういった形で評価を行っているかという情報の共有や、両国が個別に進めている試験法に関する検討についての情報共有などを中心に、情報交換を進めています。

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。

18

最後に、今後の対応について簡単に御紹介いたします。

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。

19

化学物質のリスク評価につきましては、環境省で、ここに挙げておりますように2つのレベルに対応する評価を実施しています。スクリーニング的なものと、実際に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ものがあります。

こういったリスク評価の体系の中に、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進めていくという視点になろうかと思えます。リスク管理につきましては、諸外国の検討の動向を注視して在り方を考えていくこととなります。

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

20

既存の評価体系というのは、ここにありますようにスクリーニングレベルの環境リスク初期評価ですとか、本日最後に御紹介する化学物質審査規制法に基づく評価、環境基準の設定、農薬取締法に基づく基準の設定などが考えられます。

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

21

実は「内分泌かく乱物質とは何か?」というのは結構難しいところがあります。ここにWHOによる定義を挙げましたが、日本語で申しますと「内分泌系の機能に変化をもたらし、その結果として、こういった有害な影響を及ぼす物質」とされています。この青字の両方を挙げ、さらに「その結果として」という関係がありますので、これを厳密に考えると結構難しいのですが、これが国際的に広く採用されている「内分泌かく乱物質」の考え方になっています。

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

22

数年前のこの公開セミナーで御紹介いたしました、SETACという学会でこういった題名のワークショップが開かれたことがありました。そのときのまとめ役だったイギリスのPeter Matthiessen先生に日本に来ていただいて、この公開セミナーでお話しいただいたことがあります。

結論

平成28年度公開セミナー(平成28年12月7日)より

(和訳は一部修正)

- 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、複雑であり高価につく。
- 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

23

ここでの結論をまとめたものですが、内分泌かく乱作用についてどう見るかについて、ここでの整理としては、評価するための試験法はおおむねそろってきていて、それをうまく使えばその評価をきちんとすることができるだろうという前提が、採用されたようです。

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).



それに基づく意思決定のスキームの提案がなされています。こういったものをもとに、内分泌かく乱作用については、リスク評価という形で生物影響は評価できるのではないかという整理がなされています。

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プログラム等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
- EXTEND2016の進捗及び成果のレビュー(令和3年度)

- (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

25

その辺をにらみながら、今後の展開の方向は、ここに挙げましたような形で、欧米の動向をフォローしつつ、引き続き試験・評価手法を完成させ、試験、評価を進めていく、ということになります。来年度EXTEND2016がスタートして5年を経過しますので、その進捗と成果のレビューを行っていくことを考えています。

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>

イントロとしての御紹介は以上です。