

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の進め方

(平成 31 年 1 月版)

1. 信頼性評価の対象物質を選定するための母集団

以下の (1) ~ (7) に該当する物質を、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の対象物質を選定するための母集団とする。

今後、さらに、他の環境調査結果、PRTR による排出量等の情報、専門学会や内外の公的機関における調査・研究結果等についても、物質選定に活用することが考えられ、これらから、どのように母集団に加える物質を選定していくかについて、引き続き検討を行う。

- (1) 化学物質環境実態調査(平成 8 年度以降の調査結果を対象とする)において検出された物質(群)
- (2) 公共用水域水質測定「環境基準項目」(平成 12 年度以降を対象とする)及び「要監視項目」(平成 6 年度以降を対象とする)として検出された項目
- (3) 要調査項目等存在状況調査(平成 11 年度以降の調査結果を対象とする)において検出された物質(群)
- (4) 農薬残留対策総合調査(平成 15 年度以降の調査結果を対象とする)において検出された物質(群)
- (5) PRTR 対象物質(群)
- (6) 米国環境保護庁(US EPA)の EDSP (Endocrine Disruptor Screening Program)での検討対象であったが EXTEND2010 及び EXTEND2016 では検討対象となっていなかった物質 (群)
- (7) 専門家から提案された物質 (群)

ただし、①~③の物質を除く。

①現時点で使用実態が認められない物質¹⁾

②対象物質が特定できない物質²⁾

③ExTEND2005、EXTEND2010、EXTEND2016 において平成 29 年度までに信頼性評価の対象とした物質³⁾

1) POPs、化審法第一種特定化学物質、失効した農薬、オゾン層保護法の特定物質等

2) 「金属及びその化合物」など CAS 番号が特定できない物質、または単体と化合物の合計値のみが示されている物質等

3) アクリルアミド、アクリル酸、アクリロニトリル、アクロレイン、アジピン酸、6-アセチル-1,1,2,4,4,7-ヘキサメチルテトラリン (別名: トナリド)、アセトアルデヒド、アセフェート、アトラジン、アラク

ロール、EPN、イプロジオン、イミダクロプリド、17 β -エストラジオール、エストロン、17 α -エチニルエストラジオール、2-エチルヘキサン酸、エチルベンゼン、エチレンオキシド、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレンジアミン四酢酸、エピクロロヒドリン、エリスロマイシン、塩化ビニルモノマー、塩化メチル、オクタブロモジフェニルエーテル類、4-*t*-オクチルフェノール、過塩素酸（別名：パークロレート）、カルバリル、カルベンダジム、カルボフラン、キシレン、クラリスロマイシン、グリホサート、クリンダマイシン、クレゾール（別名： σ -クレゾール、*m*-クレゾール、*p*-クレゾール）、クロルピリホス、クロロタロニル（別名：TPN）、クロロベンゼン、クロロホルム、酢酸 2-エトキシエチル、酢酸クロルマジノン、シアナジン、ジウロン、ジエチレングリコール、四塩化炭素、ジクロベニル、ジクロロボス、3,4-ジクロロアニリン、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエチレン（別名：塩化ビニリデン）、ジクロロ酢酸、2,4-ジクロロフェノール、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸（別名：2,4-D、2,4-PA）、ジクロロプロモメタン、*o*-ジクロロベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、ジクロロメタン、ジクワット（別名：ジクアトジプロミド）、2,4-ジニトロトルエン、2,4-ジニトロフェノール、ジノカップ、ジブチルスズ、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール（別名：BHT）、ジブロモクロロメタン、シペルメトリン、シマジン、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメトエート、ジラム、スチレン、スピノサド、スルファジアジン、スルファピリジン、スルファメトキサゾール、ダイアジノン、チウラム、チオ尿素、チオベンカルブ、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩（C=10~14）、デカブロモジフェニルエーテル（別名：PBDE#209）、テトラクロロエチレン、テトラクロロベンゼン類、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン（別名：ベンゾフェノン-2）、テトラブロモビスフェノールA、テブコナゾール、テブフェノジド、トリクロサン、トリクロピル、トリクロルホン（別名：DEP）、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン、トリクロロ酢酸、1,2,3-トリクロロプロパン、トリクロロベンゼン、トリフルラリン、2,4,6-トリプロモフェノール、トリメトプリム、トルエン、2,4-トルエンジアミン、2,4-トルエンジイソシアネート、2,6-トルエンジイソシアネート、ナフタレン、1-ナフトール、ニトロベンゼン、二硫化炭素、ノナブロモジフェニルエーテル類、4-ノニルフェノール（分岐型）、ビスフェノールA、ヒドラジン、4-ヒドロキシ安息香酸プロピル（別名：プロピルパラベン）、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキノン、4-ビニル-1-シクロヘキセン、ピリプロキシフェン、ピレン、フィプロニル、フェナントレン、フェニトイン、フェニトロチオン、 σ -フェニルフェノール、フェノール、フェノバルビタール、フェンチオン、フェンバレレート、ブタクロール、1,3-ブタジエン、1-ブタノール、フタル酸ジイソブチル、フタル酸ジ-*n*-オクチル、フタル酸ジメチル、2-プトキシエタノール（別名：エチレングリコールモノブチルエーテル）、フルオランテン、フルタミド、フルトラニル、プロシミドン、2-プロパノール、プロパルギット、プロピコナゾール、プロピザミド、1-プロモプロパン、2-プロモプロパン、1,2,5,6,9,10-ヘキサブロモシクロドデカン類、*n*-ヘキサン、ベノミル、ペルフルオロオクタ酸、ペルフルオロドデカン酸、ベンジルアルコール、ベンゼン、4-*t*-ペンチルフェノール、ペンディメタリン、ポリ(オキシエチレン)ニルフェニルエーテル類（重合度が1から15までのもの）（別名：ノニルフェノールエトキシレート類）、ホルムアルデヒド、マンゼブ（別名：マンコゼブ）、マンネブ、ミクロブタニル、メソミル、メタクリル酸メチル、メタラキシル、メチル-*t*-ブチルエーテル、2-メチルプロパン-2-オール（別名：*tert*-ブチルアルコール）、メトラクロール、メトリブジン、メフェナム酸、メラミン、メルカプト酢酸、モノブチルスズ、モリネート、リニュロン、りん酸トリクレジル、りん酸トリス（別名：2-クロロエチル）、りん酸トリフェニル、ロキシスロマイシン

2. 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の検索方法

1. (1)～(7)に該当した物質について、事務局において PubMed*、TOXLINE** 及び JDreamIII***を使用し、キーワード⁵⁾を設定して報告の検索を行う。

なお、報告本文の言語は英語及び日本語に限定する。

ただし、対象物質を特定する検索語として、「物質名」及び「CAS 番号」に加え、必要に応じて「別名又は通称」を追加する。

* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

** <http://toxnet.nlm.nih.gov/>

*** <http://jdream3.com/>

5) (物質名 OR CAS 番号) AND (disruption OR disruptor OR disrupter OR endocrine OR reproduction OR estrogen OR androgen OR thyroid OR hormone OR metamorphosis)

(物質名 OR CAS 番号) AND (かく乱 OR 内分泌 OR 生殖 OR 繁殖 OR エストロゲン OR アンドロゲン OR 甲状腺 OR ホルモン OR 変態)

3. 信頼性評価を実施すべき物質の選抜方法

事務局は、上記 2. の文献検索を実施し、報告を入手する。

検索された報告のうち、化学物質の内分泌かく乱作用に関連しない報告⁶⁾については、信頼性評価の対象としない。

6)体内濃度または環境中濃度の測定結果のみの報告、総説、環境中での分解性に関する報告、名称が類似した別物質に関する報告、用途のみの報告、当該物質を被験物質としてではなく溶媒等として使用した報告、急性毒性に関する報告

検索された報告から信頼性評価の対象としない報告を除き、信頼性評価を実施すべき報告を選抜し、1. (1)～(5)に該当した物質については、暫定的に10件以上の報告が得られた物質を“信頼性評価を実施すべき物質”とする。

1. (6)、(7)に該当した物質については、1件以上の報告が得られた物質を“信頼性評価を実施すべき物質”とする。

信頼性評価を実施すべき報告について、事務局は報告ごとに要旨を作成する。

4. 信頼性評価を実施すべき報告の選抜方法

信頼性評価を実施すべき報告は以下のとおり。

- *当該物質を使用した動物試験に関する報告
- *当該物質を使用した試験管内試験に関する報告
- *当該物質を対象とした疫学調査に関する報告

なお、原則として、信頼性評価は、化学物質の内分泌かく乱作用が認められなかった報告も対象とする。

5. 信頼性評価の実施方法

事務局より「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作業班」(以下、作業班と言う。)に入手した文献の写しと事務局が作成した要旨を送付し、作業班において信頼性評価シート(別紙1～4)を用いて信頼性評価を行う。

事務局において信頼性評価結果をとりまとめ、作業班会議において確認・検討する。

検討に当たっては、内分泌かく乱化学物質について、「内分泌系に影響を及ぼすことにより、生体に障害や有害な影響を引き起こす外因性の化学物質」とする平成15年5月の政府見解を作業班共通の認識として評価を行うこととする。

「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」、「内分泌かく乱作用との関連の有無」及び「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」を行い、「今後の対応案」をとりまとめる。

とりまとめに至る経緯及びその結果を「EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」に提案する。

(1) 「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」を行う際の評価項目について

① 「材料と方法(Materials and Methods)」に関する記載については以下の項目に基づいて評価を行う。

- * 被験物質の妥当性 (純度、組成、入手先の記載の有無など)
- * 試験濃度 (用量) の妥当性 (実測の有無など)
- * 試験動物 (細胞、受容体等) の妥当性 (入手先、系統の記載の有無など)
- * 結果の解析方法の妥当性 (試験結果に関する統計学的検討の有無、被験動物の個体数など)
- * 試験方法や調査方法の妥当性 (試験目的との整合性など)
- * ばく露 (投与) 方法の妥当性 (通常のばく露 (投与) 経路であるかなど)

② 評価を行う際は下記の手順で実施する。

I. 個別の報告について、上記の項目について「○：十分に記載されている」、「△：一部記載が不十分である」又は「×：記載が不十分である」と評価する。

なお、被験物質について、入手先のみが記載され純度が記載されていない報告については、「△：一部記載が不十分である」とする。

II. 「×：記載が不十分である」と評価された報告については、「内分泌かく乱作用との関連の有無」についての検討は行わず「—：評価を行わない」とし、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」は、「×：試験対象物質として選定する根拠として認められない」と

する。

(2) 「内分泌かく乱作用との関連性の有無」を判断する際の項目について

① 「内分泌かく乱作用との関連性の有無」については下記に基づいて評価を行う。

I. 評価項目の妥当性（内分泌かく乱作用との関連性の有無など）

OECD 等で開発中の化学物質の内分泌かく乱作用をスクリーニングするための評価項目（雄魚におけるビテロゲニン濃度等）を参考とする。

II. 被験物質の内分泌かく乱作用との関連を示唆する項目となる試験結果は以下のとおり。

* 化学物質とホルモン受容体との結合性を指標とする試験管内試験（エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、アロマターゼ活性の誘導作用及び甲状腺ホルモン様作用等）の結果

* 生殖器、甲状腺、下垂体等の内分泌系への影響、生殖への影響、発達影響や内分泌系を介した免疫系や神経系への影響に関する動物試験結果及び疫学的調査結果

② 「内分泌かく乱作用との関連性の有無」を判断する際の手順について

I. 個別の報告について、上記の項目について「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる（P：作用が認められる、N：作用が認められない）」、「？：内分泌かく乱作用との関連性は不明」、「×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない」、又は「—：評価を行わない」とする。

「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる（P：作用が認められる、N：作用が認められない）」とした結果については、以下の点を記載する。

・想定される作用メカニズム

エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、幼若ホルモン作用、脱皮ホルモン作用、その他の作用

・内分泌かく乱作用との関連の有無及び想定される作用メカニズムを選択した根拠

II. 「？：内分泌かく乱作用との関連性は不明」と評価された報告については、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」は、「—：内分泌かく乱作用との関連性は不明であるため、評価できない」とする。

Ⅲ. 「×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない」と評価された報告については、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」は、「×：試験対象物質として選定する根拠として認められない」とする。

(3) 「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」を行う際の手順について

「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」において、「○：十分に記載されている」、又は「△：一部記載が不十分である」、と評価された報告のうち、

- ① 「内分泌かく乱作用との関連の有無」において、「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる (P：作用が認められる)」と評価された報告は、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」とする。
- ② 「内分泌かく乱作用との関連の有無」において、「○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる (N：作用が認められない)」と評価された報告は、「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「×：試験対象物質として選定する根拠として認められない」とする。

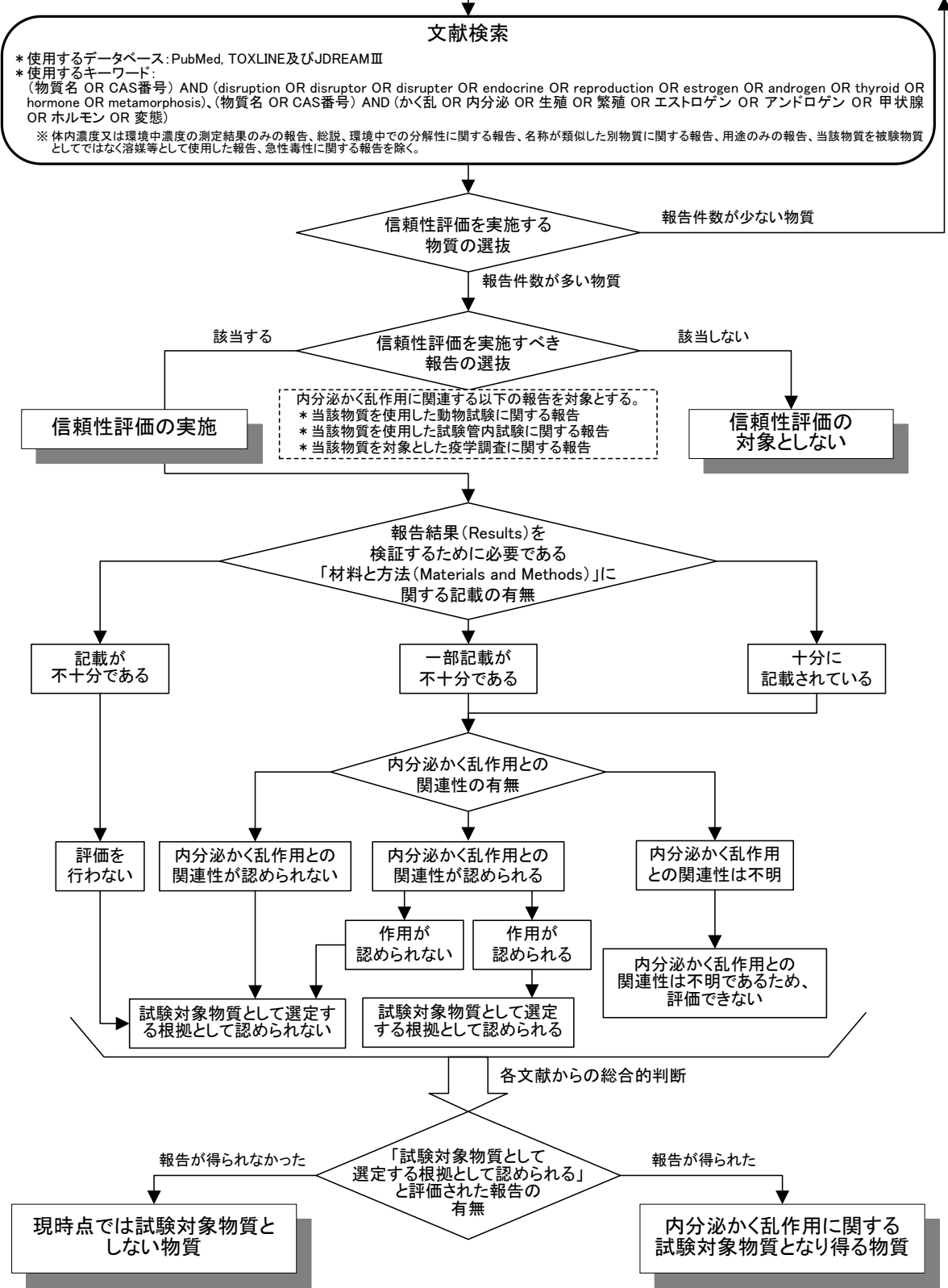
(4) 「今後の対応案」のとりまとめを行う際の手順について

上記による個々の文献の信頼性評価結果を踏まえ、物質ごとに総合的な判断により、「現時点では試験対象物質としない物質」、「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」のいずれかに分類する。基本的には以下の考え方による。

- ① 「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」と評価された報告が得られた化学物質については、「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」とする。
- ② 「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」において、「○：試験対象物質として選定する根拠として認められる」と評価された報告が得られなかった化学物質については、「現時点では試験対象物質としない物質」とする。

信頼性評価の対象物質を選定するための母集団

- (1) 化学物質環境実態調査、公共用水域水質測定、要調査項目等存在状況調査及び農薬残留対策総合調査において検出された物質
 - (2) 化管法第一種指定化学物質 (PRTR対象物質)
 - (3) US EPA EDSPでの検討対象であったがEXTENDでは検討対象となっていなかった物質
 - (4) 専門家から提案された物質
- ※ 現時点で使用実態が認められない物質及びCAS番号が特定できない物質を除く。



信頼性評価の実施フロー

記入者名：

提出日：平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(生態影響に関する報告) 整理番号： _____

| | | | |
|-----------------------|------------|--|--|
| 著者 | | | |
| 論文名 (和訳) | | | |
| 出典、年次 | | | |
| 目的、概要 | | | |
| 被験物質名 | | Cas No. *原著に記載 がある場合、 記入下さい (以下同じ) | |
| 試験物質の入手先・純度と希釈法 | | | |
| 生物種 | | 生物分類 | |
| 性別、成長段階 | | | |
| 試験生物の入手先 | | | |
| 試験方法概要 | | | |
| 試験媒体 | | | |
| pH範囲 | | | |
| 溶存酸素量範囲 | | | |
| 照明条件 | | | |
| 生物密度 | | | |
| 試験温度範囲 | | | |
| 塩分範囲 | | | |
| 硬度範囲 | | | |
| 給餌 | | | |
| 通気 | | | |
| 馴化等の前処理 | | | |
| その他の試験条件 | | | |
| 試験結果 | | | |
| LOEC、NOEC等の記載 | | | |
| 評価項目 | | | |
| 設定濃度範囲 | | | |
| 濃度の実測結果 | | | |
| ばく露期間 | | | |
| 報告結果(Results)を検証するために | 十分に記載されている | | |

記入者名： _____

提出日： 平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

（ヒト健康影響に関する実験的報告）整理番号： _____

| | | | |
|--|--|--|--|
| 著者 | | | |
| 論文名 (和訳) | | | |
| | | | |
| 出典、年次 | | | |
| 目的、概要 | | | |
| 被験物質名 | | Cas No. *原著に記載 がある場合、 記入下さい (以下同じ) | |
| 試験物質の入手先・純度と希釈法 | | | |
| 生物種 | | 生物分類 | |
| 性別、成長段階 | | | |
| 試験生物の入手先 | | | |
| 試験方法概要 | | | |
| 投与群の構成 | | | |
| その他の試験条件 | | | |
| 試験結果 | | | |
| LOAEL、NOAEL、TDI等の記載 | | | |
| 評価項目 | | | |
| 投与用量 | | 実測結果 | |
| 投与期間 | | その他 | |
| 報告結果(Results)を検証するために 必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無 及びその評価 | 十分に記載されている 一部記載が不十分である 記載が不十分である *適宜選択下さい（該当のみ残し、消去下さい。以下同じ）。 | | |
| 評価の根拠 被験物質、用量設定、試験動物、評価 項目、結果の解析方法の妥当性など | | | |
| 内分泌かく乱作用との関連の有無 | 内分泌かく乱作用との関連性が認められる （作用が認められる、作用が認められない） 内分泌かく乱作用との関連性は不明 | | |

記入者名： _____

提出日： 平成 年 月 日

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(試験管内試験に関する報告) 整理番号： _____

| | | | |
|---|--|-------------------------------------|---|
| 著者 | | | |
| 論文名 (和訳) | | | |
| 出典、年次 | | | |
| 目的、概要 | | | |
| 被験物質名 | | Cas No. *原著に記載がある場合、記入下さい (以下同じ) | |
| 被験物質の入手先・純度と希釈法 | | | |
| 共存物質 (アゴニスト、アンタゴニスト等) の有無、入手先、濃度 | | | |
| 被験生物試料名 | | 分類 | <input type="checkbox"/> 培養細胞 <input type="checkbox"/> 受容体 <input type="checkbox"/> その他 () |
| 被験生物試料の由来 (生物名、性別、成長段階) | | | |
| 被験生物試料の入手先 | | | |
| 試験方法概要 | | | |
| 試験媒体 | | | |
| pH範囲 | | | |
| 溶存酸素量範囲 | | | |
| 照明条件 | | | |
| 被験生物試料密度・濃度 | | | |
| 試験温度範囲 | | | |
| 塩分範囲 | | | |
| 硬度範囲 | | | |
| 培養回転速度 | | | |
| 通気 | | | |
| 馴養等の前処理 | | | |
| その他の試験条件 | | | |
| 試験結果 | | | |
| EC ₅₀ 、IC ₅₀ 、LOEC、NOEC等の記載 | | | |
| 評価項目 | | | |

| | |
|---|---|
| 設定濃度範囲 | |
| 濃度の実測結果 | |
| ばく露期間 | |
| 報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 | 十分に記載されている 一部記載が不十分である 記載が不十分である *適宜選択下さい(該当のみ残し、消去下さい。以下同じ)。 |
| 評価の根拠 被験物質、濃度設定、被験生物試料、評価項目、結果の解析方法の妥当性など | |
| 内分泌かく乱作用との関連の有無 | 内分泌かく乱作用との関連性が認められる (作用が認められる、作用が認められない) 内分泌かく乱作用との関連性は不明 内分泌かく乱作用との関連性が認められない |
| 想定される作用メカニズム | エストロゲン作用 抗エストロゲン作用 アンドロゲン作用 抗アンドロゲン作用 視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用 甲状腺ホルモン作用 抗甲状腺ホルモン作用 視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用 幼若ホルモン作用 脱皮ホルモン作用 その他の作用 () |
| 内分泌かく乱作用との関連の有無及び想定される作用メカニズムを選択した根拠 | |

記入者名： _____

提出日： 平成 年 月 日 _____

化学物質の内分泌かく乱作用に関する信頼性評価シート

(疫学的調査に関する報告) 整理番号： _____

| | | | |
|--|---|--|--|
| 著者 | | | |
| 論文名 (和訳) | | | |
| 出典、年次 | | | |
| 目的、概要 | | | |
| 対象物質名 | | Cas No. *原著に記載 がある場合、 記入下さい (以下同じ) | |
| 調査地域 | | | |
| 調査期間 | | | |
| 対象集団 | | | |
| 調査方法の分類 (Case-control, Cohort retrospective など) | | | |
| 調査方法概要 | | | |
| 観察事象 | | | |
| 交絡因子と補正 | | | |
| 調査結果 | | | |
| 化学物質ばく露との関連性 (推定を 含む) | | | |
| 報告結果(Results)を検証するために 必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無 及びその評価 | 十分に記載されている 一部記載が不十分である 記載が不十分である *適宜選択下さい (該当のみ残し、消去下さい。以下同じ)。 | | |
| 評価の根拠 調査方法、観察事象、交絡因子と補 正、結果の解析方法の妥当性など | | | |
| 内分泌かく乱作用との関連の有無 | 内分泌かく乱作用との関連性が認められる (作用が認められる、作用が認められない) 内分泌かく乱作用との関連性は不明 内分泌かく乱作用との関連性が認められない | | |

