

化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間協力について

1. 経緯

平成 16 年 1 月に開催された第 12 回日米合同企画調整委員会において、化学物質の内分泌かく乱作用問題に関して日米二国間の協力を進めることが合意され、この合意に基づき、化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間実務者会議(以下、日米会議)が開催されることとなった。平成 16 年度及び平成 17 年度には、化学物質の内分泌かく乱作用による生態影響評価に関する情報交換を目的として、それぞれ第 1 回(平成 16 年 9 月、東京)及び第 2 回(平成 17 年 6 月、ハワイ)の日米会議を開催した。平成 18 年度以降は、化学物質の内分泌かく乱作用に関する生態影響評価に関する情報交換に加え、魚類等を用いて繁殖影響を評価する試験法について、日米二国間で協力して、技術的な課題等を明らかにして開発を進めることを目的としている。

2. 日米二国間協力における取り組み

化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法が OECD においてテストガイドラインとして承認されるためには、各国共同で試験法の方法論や客観性、再現性を評価する必要がある。そのため日米二国間協力では、毎年、日米会議を開催し、主に魚類、両生類及び無脊椎動物の生殖・繁殖影響を評価する試験法について、技術的な課題等についての検討を行い、さらに共同研究や検証試験等を実施することにより、知見や情報等の共有を図りつつ、日米共同での OECD への提案に向けて試験法開発を進めている。

(1) 魚類の試験

魚類の試験については、OECD の内分泌かく乱化学物質の試験・評価の概念的枠組み(OECD Conceptual Framework for Testing and Assessment of Endocrine Disrupters)において Level 5 に位置づけられているメダカフルライフサイクル試験(SPEED'98 において 6 物質について確定試験として実施した試験)と多世代試験(米国提案の試験)の試験法プロトコルについて比較検証及びガイドライン化に向けた標準化を日米共同で進めている。これらの試験法開発については、平成 21 年 4 月に、日米共同で OECD に提案した Medaka Life Cycle (MLC)/Multi-generation Test (MMT)のテストガイドライン化のための新たなプロジェクトの提案書(SPSF)が了承されており、OECD テストガイドラインプログラムのもとで日米が協力して取り組みを進めている。具体的には、平成 23 年度までに、強エストロゲン、弱エストロゲン、抗エストロゲン、アンドロゲン様物質及びアロマターゼ阻害作用物質での検証試験を実施し、その結果を基に、試験条件や技術的課題等を

整理・検討するとともに、主に繁殖に関わるエンドポイント(産卵数等)等に着目した統計学的検出力の解析を行うなど、テストガイドライン化に向けて試験法プロトコルの標準化を進めている。平成 24 年度は、メダカ多世代試験について、第 8 回日米会議(平成 24 年 2 月、米国ワシントン D.C.)において日米間で合意した試験プロトコル案に基づいて、エストロゲン様作用物質を用いて検証試験を実施し、試験法の有効性及び技術的課題等に関する検討を行った。

また、平成 21 年 9 月に OECD においてテストガイドラインとして採択された魚類短期繁殖試験(TG229)について、平成 22 年度から、メダカを用いる場合の試験条件等の妥当性や技術的課題等、試験法の有効性等についての検討を行い、それらを踏まえて、平成 24 年 4 月の OECD WNT 会合において、メダカを用いる場合の試験条件等に関する修正提案を行った。TG229 については、平成 24 年 10 月に、これらの修正を含む改訂版が採択された。

(2) 両生類の試験

両生類の試験については、日米で進められてきたニシツメガエル等を用いた研究において、変態完了時(ステージ 66)までのエストロゲン物質へのばく露により、生殖腺の変化や雄でのビテロジェニン誘導等が見出されており、これらをエンドポイントとするライフサイクル試験法プロトコルの検証と標準化を日米共同で進めている。平成 21 年 3 月には、ニシツメガエルを用いる両生類の発達、成長及び生殖への影響を評価するライフサイクル試験法である Amphibian Development, Growth and Reproduction Assay(ADGRA)の開発についての提案書(SPSF)を日米共同で OECD に提出し、承認されている。これを受けて平成 21 年 7 月に ADGRA の試験プロトコル案が作成され、以降、日米共同で検証試験を実施し、試験条件や試験法に関わる技術的課題や妥当性等に関する検証を行っている。平成 22 年 4 月には、ADGRA を一部修正した Larval Amphibian Growth and Development Assay(LAGDA)の試験プロトコル案が米国から提案され(OECD に提出した SPSF についても LAGDA のガイドライン化に変更)、平成 23 年度以降、日米が共同で LAGDA の検証試験を実施するとともに、テストガイドライン化に向けて技術的な課題等の整理及び試験法の標準化のための検討を行っている。平成 24 年度には、第 7 回日米会議(平成 23 年 2 月、東京)において日米間で合意した試験プロトコル案に従い、抗エストロゲン様作用物質(タモキシフェンクエン酸塩)を用いて検証試験を実施し、試験法の有効性や妥当性、試験プロトコルに関わる技術的課題等についての検討を行った。)

(3) 無脊椎動物の試験

無脊椎動物の試験については、日本ではミジンコを用いた多世代繁殖試験法の検討、米国ではケンミジンコ及びアミを用いたフルライフサイクル試験/二世世代繁殖試験の検討を行い、日米共同でこれらの試験結果の比較検証を進めている。具体的には、有機フッ素系界面活性剤、除草剤、殺虫剤等を用いてミジンコ多世代繁殖試験法の検証試験を実施し、米国での同一物質を用いたケンミジンコ及びアミでの試験結果との比較等を行うとともに、

試験条件や試験法に関わる技術的課題等についての検討を進めている。平成 24 年度には、これまでに検討したニセネコゼミジンコ又はオオミジンコを用いた多世代繁殖試験の試験法プロトコルに従い、米国で実施されたケンミジンコ及びアミでの試験結果との比較等を目的に日米会議で合意した物質(アトラジン、ケトコナゾール、ピリプロキシフェン)を用いて試験を実施し、試験法プロトコルの妥当性及び有効性、試験法に関わる技術的課題等の検討を行った。

3. 平成 25 年度の実施内容について

(1) 魚類の試験

メダカ多世代試験について、OECD でのテストガイドライン化に向けて、これまでに日米共同で実施した検証試験の結果等を踏まえ、試験の方法や条件等の適正化及び標準化のための検討を進めている。なお、平成 25 年 5 月には、米国において、これまでに日米両国で実施したメダカ多世代試験の検証試験の結果等を取りまとめた統合総括報告書が作成されている。

(2) 両生類の試験

これまでに日米二国間会議等において日米間で合意した LAGDA の試験プロトコル(案)に従い、甲状腺軸に対する阻害作用物質であるパークロレート(過塩素酸塩)を用いた検証試験を実施し、試験プロトコルの妥当性及び有効性等についての検討を行っている。なお、平成 25 年 5 月には、米国において、これまでに日米両国で実施した LAGDA の検証試験の結果等を取りまとめた統合総括報告書が作成されている。

(3) 無脊椎動物の試験

平成 24 年度までに検討したオオミジンコ多世代試験の試験プロトコル(案)に従い、日米間で合意した検証試験物質等を用いて検証試験を実施し、試験プロトコルの適正化及び標準化に向けた検討を進めるとともに、米国で実施されたケンミジンコやアミでのフルライフサイクル試験/二世世代繁殖試験との比較検討を進めている。

(4) 日米二国間実務者会議の開催

平成 25 年 10 月に米国(ワシントン DC)において第 9 回日米二国間実務者会議を開催し、魚類、両生類及び無脊椎動物の試験について、これまでの検討成果の報告を行うとともに、今後の対応すべき課題に関する協議等を行った。