

## 作用・影響評価に関する取組の今後の進め方について (論点メモ)

### 1. 化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法開発について

#### (1) 成果の概要

- ・魚類 21 日間スクリーニング試験及び魚類性発達試験の開発を行い、魚類 21 日間スクリーニング試験については、OECD においてテストガイドラインとして採択され、魚類性発達試験については、テストガイドライン化に向けての検証試験を実施中である。
- ・両生類については、アフリカツメガエル変態アッセイ及び両生類パーシャルライフサイクル試験の開発を行い、アフリカツメガエル変態アッセイについては OECD においてテストガイドラインとして採択され、両生類パーシャルライフサイクル試験については、OECD に提案中である。
- ・無脊椎動物については、改良型オオミジンコ繁殖毒性試験の開発を行い、OECD においてテストガイドラインの ANNEX として採択された。

#### (2) これまでに出された主な意見

##### ○試験法開発の進捗及び成果について

- ・試験対象物質の候補が選定され始めたのが現状であり、試験は実施されていないので、試験法の有効性の検証は今後の課題である。
- ・試験は実施されていないので「作用・影響評価事業」としての成果は乏しい。
- ・多種類の試験法が開発されているが、それが ExTEND2005 の枠組みの中でどこまで進んだか、成果がどうなっているか、が不明確である。
- ・これまでに確立されている試験法の利用法についての検討が必要である。

##### ○試験法開発を進めてきた対象範囲(対象とした生物種、対象とした作用・悪影響及び対象とした試験法(*in vivo*、*in vitro*)等)について

- ・試験の対象とする化学物質及び内分泌かく乱作用の範疇に関する定義を見直すべきかどうかを検討する必要がある。
- ・内分泌かく乱作用を評価する試験法の開発に当たっては、何を目的とした試験であるのかを明確にする必要がある。
- ・日本としての試験の枠組み(フレームワーク)の検討が必要である。
- ・環境省において別途検討されている鳥類を用いた試験法との連携が必要である。

##### ○開発した試験法の利用について

- ・開発した試験法の利用法として、内分泌かく乱作用を持つ化学物質のリスク評価に生

かすための検討が必要である。

- ExTEND2005 における「リスク評価」及び「リスク管理」を分担する検討部会がない。
- メカニズムを解析しながら、そのメカニズムを悪影響の評価において利用することが必要である。
- 対象物質に関する試験結果と生態系への影響との関連性についての検討が必要であり、そのためには「野生生物の生物学的知見研究」などの観察結果との連携が必要である。
- これまでに開発した試験法は有害性の把握を最終目的としているので、ExTEND2005 の枠組みだけの利用ではなく、広い視野で利用法の検討を行ったほうがよい。

○ヒト健康への影響を把握するために行う、哺乳類に対する内分泌かく乱作用に関する検討について

- 「エコチル調査」との連携をとりながら、ヒトへの健康影響に関する調査もできたらよいのではないかと。

○今後、重点的に開発に取り組むべき試験法は何か(*in vivo*、*in vitro*、*in silico* 等)。

- リスク評価に利用するために、悪影響として観察されるエンドポイントをとらえる試験法の開発が必要である。
- 内分泌かく乱作用である受容体原性の毒性の有無を把握する試験とリスク評価に利用するための悪影響を把握するため試験とをつなぐ検討が必要である。
- 対象とした化学物質についてリスク評価を行う際に、確定試験を必ず実施する必要はない。メカニズムを把握する試験とは別個に、簡便なスクリーニング試験を作る必要がある。
- 生きた動物を用いない、又は出来るだけ使用する個体数を少なくする試験法開発の要請が欧州で顕著であり、今後検討する必要がある。
- 神経系と免疫系の両方のエンドポイントを把握する試験法の開発も必要ではないかと。

### (3) 今後の課題及び進め方について

- 本事業により、多くの試験法が開発・検討されているが、リスク評価の実施に至っていないのが現状である。これについては、平成 21 年度に設置した「生態影響評価のための動物試験法検討作業班」において速やかに検討を行い、実際のリスク評価への利用に結びつけていくべきではないかと。
- 試験法の開発にあたっては、実際のリスク評価に結びつく試験法という点を重視して、研究を進めていく必要があるのではないかと。
- 内分泌かく乱作用の評価において、ヒト健康への影響把握については厚生労働省と連携して検討すべきではないかと。
- 神経系や免疫系への影響を把握するための試験法を含めた新たな試験法の開発については、OECD 及び諸外国の対応状況を勘案し、開発すべき試験法を検討することとしてはどうか。

## 2. 化学物質の内分泌かく乱作用に関する国際協力関連事業について

### (1) 成果の概要

#### ○化学物質の内分泌かく乱作用に関する日英共同研究

- ・平成12年度から日英両国間で共同研究が実施され、平成21年度で計11回のワークショップを開催している。ワークショップにおいては、日英両国の研究者による研究成果の発表や今後の研究テーマについて議論が行われており、平成16年度(2004年)、平成21年度(2009年)の2回にわたり研究延長の合意がなされた。
- ・第2期(2004～2009年)の日英共同研究では、4つのテーマ(排水由来エストロゲン様作用の評価に関する研究、イトヨを用いたアンドロゲン様作用の評価手法の研究、魚類精巣卵の誘導機構に関する研究及び魚類エストロゲン受容体の種特異性の調査、両生類の生態影響評価手法の研究)を設定し、それぞれ研究を推進してきた。

#### ○化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間協力

- ・平成16年度から平成21年度までに計6回の化学物質の内分泌かく乱作用に関する日米二国間協力実務者会議が開催されており、行政官、研究者により、研究成果や行政の取組、今後の研究テーマ等について話し合われてきた。
- ・特に平成18年度以降は、生態影響評価に関する情報交換に加え、魚類、両生類及び無脊椎動物の生殖・繁殖への影響を評価する方法論を検討し、試験法を開発することを目的とした日米二国間協力事業が行われている。

### (2) これまでに出された主な意見

- ・国際協力関連事業についてはその成果について「化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会」にこれまで報告してきたが、日本側の研究計画の策定過程が不明確である。
- ・ExTEND2005において実施している「基盤的研究」、「野生生物の生物学的知見研究」及び「作用・影響に関する取組」と国際協力関連事業との分担と成果の共有について検討する必要がある。

### (3) 今後の課題及び進め方について

- ・国際協力関連事業については、事業の目的を明確にしつつ、日本側の研究計画の策定時点から「作用・影響評価検討部会」において、研究内容を検討することとしてはどうか。
- ・国際協力関連事業の中で進められる研究課題についても、ExTEND2005において実施している課題と同様に、研究成果の共有を検討する場を設け、効率化を進めることとしてはどうか。

## 3. 化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験対象物質選定と評価について

### (1) 成果の概要

- ・平成17年度に試験対象物質として選定した4物質について、平成18年度に試験管内試験を実施したところ、いずれの物質についても、メダカエストロゲン受容体(ER $\beta$ )レポーター遺伝子試験、メダカアンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験及びメダカ甲状

- 腺ホルモン受容体結合試験において有意な反応は認められない、という結果が得られた。
- 平成19年度からは化学物質環境実態調査において検出された物質について、内分泌かく乱作用に関連した報告の文献検索を行い、得られた報告についてその内容の信頼性評価を実施している。信頼性評価の結果に基づき、これまでに9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」として選抜し、3物質については「現時点では試験対象物質としない物質」とした。現在、15物質について報告の信頼性評価を実施中である。
  - 「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る」とした物質については、「生態影響評価のための動物試験法検討作業班」において、試験全体のフレームワーク及び個別の物質について実施する試験法の選定について検討することとした。

## (2) これまでに出了された主な意見

### ○試験対象物質の選定について

- 化学物質の内分泌かく乱作用に関連した報告の信頼性評価の対象物質を選定する際に、現行のように環境実態調査結果のみを利用することに加えて、PRTR の調査結果や生産・輸入量等の情報の活用も検討する必要がある。
- 医薬品なども対象とすることを検討することが必要ではないか。

### ○米国における内分泌かく乱化学物質に関する取組について

- 日本における今後の取組の参考のために、米国の取組について、試験対象物質を選定した根拠やリスク評価における内分泌かく乱作用の評価の位置づけ、生態影響とヒト健康影響との関係、Tier1 スクリーニングから Tier2 テストに進む判断を行う際の評価項目などの情報を整理しておく必要がある。

## (3) 今後の課題及び進め方について

- 内分泌かく乱作用に関連した報告の信頼性評価については、評価する文献数の多さなどから十分に進捗していない。また、「内分泌かく乱作用の試験対象物質となり得る」と判断された物質については、試験を実施するには至っておらず、リスク評価に結びついていないのが現状である。今後は、信頼性評価作業班の班員を増やして体制を整えとともに、動物試験法検討作業班の検討を進め、試験法及び評価の迅速化を図ることとしてはどうか。
- 信頼性評価の対象物質を選定する際に、環境実態調査結果に加え、PRTR の調査結果や生産・輸入量等の情報の活用を検討することとしてはどうか。
- 一定の期間に化学物質環境実態調査で検出された物質を全て検討対象としてきたが、検出状況等(例えば、検出率など)に基づき、検討対象物質の絞り込みをすることとしてはどうか。
- 今後、物質の選定と評価を進めるに当たっては、欧米での取組の状況も把握して参考にすべきではないか。
- 研究者により内分泌かく乱作用が指摘されている物質や医薬品なども、検討対象物質の選定において考慮すべきかどうか。