

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、日米両国が協力して、魚類等を用いて繁殖影響を評価する試験法について、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、日米両国の実務者による会議(日米二国間実務者会議)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について、試験法や試験条件等の技術的課題について検討を行い、さらに日米共同で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、これら試験法の OECD でのテストガイドライン化に向けた取り組みを進めている。

(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及び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のフルライフサイクル試験法(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)とメダカ二世代繁殖試験法(米国提案の試験法)の比較検証を行い、その結果等を踏まえて、メダカ多世代試験についてテストガイドライン化に向けて試験法の開発を進めている。

なお、平成 21 年 4 月に、日米共同で 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)を OECD に提案、了承されており、これらの試験法開発については OECD テストガイドラインプロ

グラムのもとで進めている。具体的には、平成 23 年度までに実施した強エストロゲン、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を用いた検証試験の結果を基に、試験手法や試験条件に関わる課題等を整理するとともに、繁殖に関わるエンドポイント(産卵数及び受精率)に着目した統計学的検出力の解析など、試験法の標準化に向けた試験条件や技術的課題等についての検討を行っている。

また、平成 24 年度には、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メダカ多世代試験法のプロトコル案に基づいて、エストロゲン様作用物質(エストロン)を用いた検証試験を実施し、その結果及び別途米国で実施した検証試験の結果等を踏まえて、平成 25 年度に開催した第 9 回日米二国間実務者会議(平成 25 年 10 月、米国ワシントン D.C.)において、テストガイドライン化に向けて試験法及び試験条件等の詳細についての検討を行った。

なお、第 9 回日米二国間実務者会議に際して、米国より二世代目のばく露期間を短縮した新たな試験法(Medaka Reproduction Test: MRT)の提案がなされたが、日米間の協議により、この試験法と従来より検討している多世代試験(MMT)を統一、試験名を"Medaka Extended One-generation Reproduction Test: MEOGRT"(メダカ拡張一世代繁殖試験)として、OECD への提案に向けて日米共同でテストガイドライン案の作成を進めることに合意した。

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(OECD TG229)について、米国で実施されたファットヘッドミノーでの検証試験等を参考に、平成 22 年度から、メダカを用いた検証試験を実施し、日米会議等において、試験結果の妥当性、試験条件や技術的課題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、メダカを試験生物とする場合の試験条件等について修正提案を行った。TG229 については、日本から提案を含む修正がなされた改訂版が平成 24 年 10 月に採択されている。

(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)の検証及びテスト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。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。

なお、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、日米間で同試験法に

変更することに合意したことを受けて、OECD に提出した SPSF についても LAGDA のガイドライン化に変更され、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、その結果等を踏まえて平成 25 年度に開催した第 9 回日米会議(平成 25 年 10 月、米国ワシントン D.C.)において、LAGDA のテストガイドライン化に向けて試験法及び試験条件等の詳細についての検討を日米共同で進めることに合意した。

(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試験法、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/二世代繁殖試験の開発を進めていることから、日米共同でこれらの試験法及び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感受性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、それらの結果等を平成 25 年度に開催した第 9 回日米会議(平成 25 年 10 月、米国ワシントン D.C.)において報告するとともに、引き続き、無脊椎動物の試験について感受性の比較など、日米間で情報交換を行いつつ、試験法の標準化に向けた検討を進めることに合意した。

3. 平成 26 年度の実施内容について(案)

(1) 魚類の試験

メダカ多世代試験法(試験名称は Medaka Extended One-generation Reproduction Test(MEOGRT)に変更)について、OECD への提案に向けて、日米共同でテストガイドライン案の作成を行う。

(2) 両生類の試験

LAGDA について、OECD への提案に向けて、日米共同でテストガイドライン案の作成を行う。

(3) 無脊椎動物の試験

ミジンコを用いた多世代試験について、これまでに実施した検証試験の結果等を基に、米国と共同でケンミジンコ及びアミでの感受性比較等により試験法の妥当性及び有効性に関する検証を進める。

(4) 日米二国間実務者会議の開催

第 10 回日米二国間実務者会議(平成 26 年 9 月頃、米国ワシントン D.C.を予定)を開催し、主に魚類の試験法(MEOGRT)及び両生類の試験法(LAGDA)について、OECD への提出に向けたテストガイドライン案に関する協議等を行う。