

内分泌かく乱作用に関する OECDと日本の取組

OECDテストガイドライン作業グループ議長

環境省環境保健部環境安全課

戸田英作

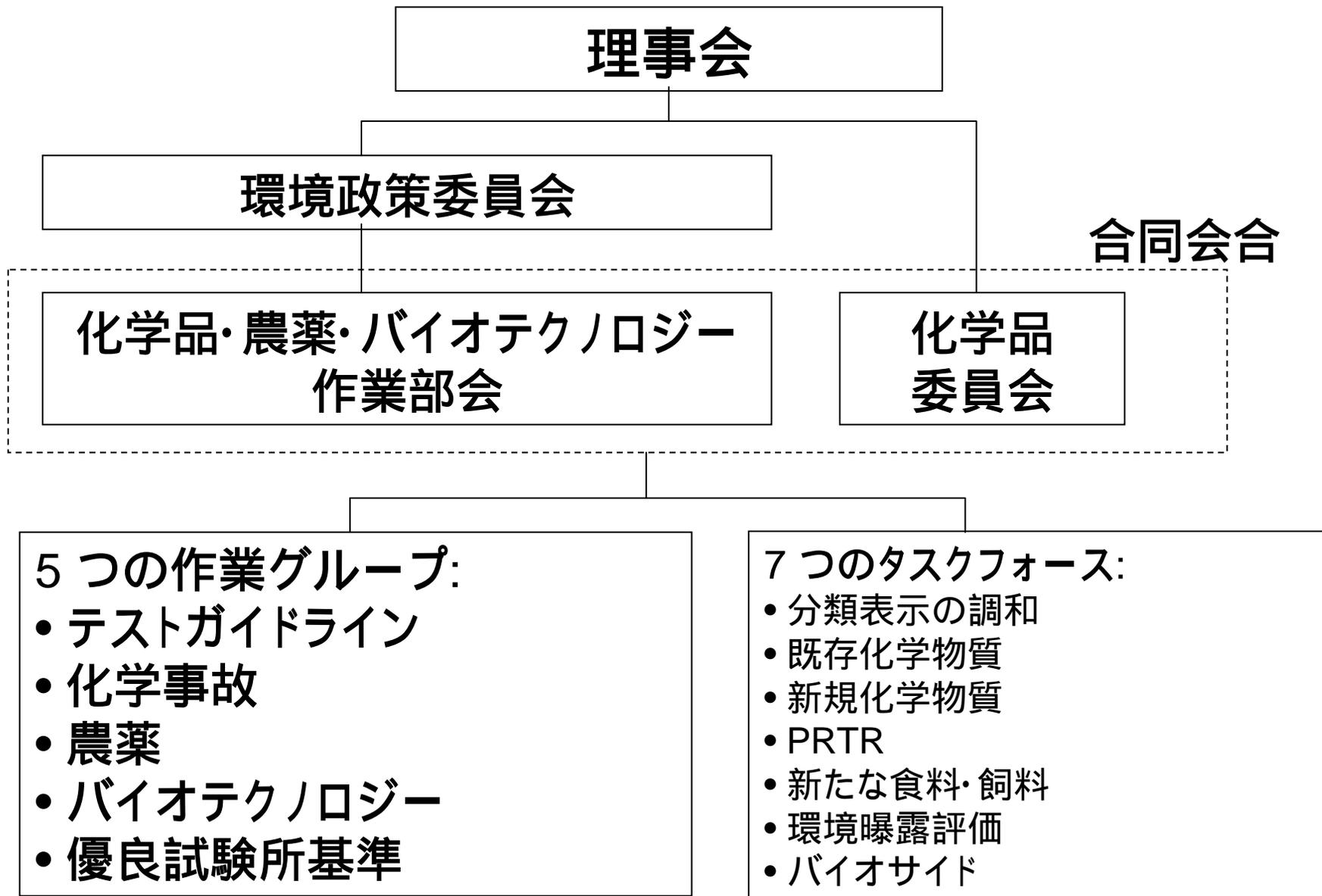
経済協力開発機構 (OECD)とは...

- 市場経済の先進国30カ国からなる国際機関
- 経済政策、開発協力、環境保全等を含む幅広い政策を展開するためのフォーラム
- 加盟国代表よりなる理事会及びその下部機関(委員会、作業部会、作業グループ等)により意思決定がなされる

OECD 環境健康安全 (EHS) プログラム

- 1971年に開始
- 工業化学品、農薬、バイオテクノロジーに関連する安全問題を担当
- 以下を目的とする。
 - 実験動物の保護を念頭に置きつつ、化学物質の試験評価のための質の高い手段を提供
 - 化学物質の管理における効率性と有効性を向上
 - 化学物質及びそれを含む製品の貿易における非関税障壁を最小化
- 化学品委員会及び化学品・農薬・バイオテクノロジー作業部会合同会合により意思決定がなされる。

OECD環境健康安全プログラムの組織



データの相互承認

(Mutual Acceptance of Data, MAD)

- 1981年のデータの相互承認に関する理事会決定により、加盟国政府は、化学品の規制において、テストガイドラインと優良試験所基準 (Good Laboratory Practice, GLP) に合致して他の国で得られた試験データを受け入れなければならないとされている。
- テストガイドラインは、化学物質の物理化学的特性、分解・濃縮性、生態毒性、人への毒性 (哺乳類試験) に関し、国際的に調和した試験法を定めたもの
- GLP 原則への適合は、国際的に調和された手法により、各国により監視されている
- MADは、OECD加盟国政府及び化学産業において、化学物質の試験の重複を避けることにより、少なくとも年間6000万ユーロの経費節約効果があると見積もられている。

テストガイドラインの開発

加盟国(リード国)がプロジェクト提案を提出、テストガイドライン作業グループ(WNT)が承認

↓

詳細レビュー
ペーパー

→

試験手順の案の作
成

↔

試験法の検証、リング
テストなど

↓

リード国がテストガイドライン案を作成、WNTを通
じ専門家によるコメント

↔

ワークショップ、協
議会合等

↓

WNTがテストガイドライン案を承認

↓

化学品合同会合及び環境政策委員会による承認

↓

理事会決定への追加として理事会が承認

OECD 内分泌かく乱物質試験評価 特別プログラム

- 1996年に開始
- 以下を目的とする
 - 加盟国への情報提供及び活動の調整
 - 内分泌かく乱作用の試験のためのテストガイドラインの作成・改定
 - 有害性・リスク評価のためのアプローチの国際調
- 2002、内分泌かく乱物質の試験評価のための倍年的枠組みについて合意
 - 内分泌かく乱作用を通じた有害性の検出のための情報を得る手段となるさまざまな試験法を位置づけた道具箱
 - 試験手順を定めるものではない

OECD 概念的枠組み

- レベル1: 既存の情報による順位付け
 - 物理化学的特性、入手可能な毒性データ等
- レベル2: 作用メカニズムに関する情報を示す試験管内試験
 - ホルモン受容体結合性、構造活性相関等
- レベル3: 単一の内分泌作用に関するデータを示す動物試験
 - 子宮肥大試験、ハーシュバーガー試験、魚類ビテロジェニン試験等
- レベル4: 複数の内分泌作用に関するデータを示す動物試験
 - 改良OECD 407試験、魚類生殖腺組織病理試験等
- Level 5: リスク評価のための内分泌作用及びその他のメカニズムを通じた有害性データを示す動物試験
 - 哺乳類における一世代試験・二世代試験、魚類・鳥類・両生類・無脊椎動物におけるパーシャルライフサイクル・フルライフサイクル試験

試験法の開発

- げっ歯類子宮肥大試験について、テストガイドライン案へのコメント手続き開始
- 以下の試験法の検証報告書について、専門家レビュー開始
 - げっ歯類ハーシュバーガー試験
 - げっ歯類28日間経口反復投与試験(ガイドライン407)の改良
 - ヒト培養細胞を用いたレポーター遺伝子試験 (Stably transfected transcriptional activation assay).
- 魚類21日間スクリーニング試験の検証報告書の専門化レビューを間もなく開始予定
- 以下のような様々な試験法について作業中
 - 受容体結合試験
 - 定量的構造活性相関
 - 魚類組織病理試験
 - カエル変態試験

我が国の化学物質管理に関する法制度の状況

一般環境
を通じた
ばく露

化学物質審査規制法

残留性、生物蓄積性、長期毒性をもつ物質の製造・使用の原則禁止
残留性、長期毒性をもつ物質の製造・使用の制限、表示義務
上記に該当するおそれのある物質の製造量の届出
新規化学物質の残留性、蓄積性、長期毒性等の審査

化学物質排出把握管理促進法

人又は動植物に有害で、環境に残留する物質等の排出・移動量の届出・推計
上記物質及び将来の環境残留が見込まれる物質へのMSDS添付

環境基本法、大気汚染防止法、水質汚濁防止法、廃棄物処理法等

人の健康の保護及び生活環境の保全のための環境基準を設定
大気、水への有害物質の排出、廃棄物からの溶出等を規制

人への直
接ばく露

薬事法

医薬品、医薬部外品、化粧品等の製造等の許可制、販売の制限、表示義務等

食品衛生法

食品及び食品添加物の製造・使用等に関する規格の制定、表示義務等

有害物質含有家庭用品規制法

家庭用品における有害物質の含有量、溶出量、発散量に関する基準を設定

作業環境

労働安全衛生法

労働者に健康被害を生ずる物の製造、使用等の禁止
上記のおそれのある物の製造等の許可制、表示義務、MSDS添付
新規化学物質の変異原性等の調査

毒物劇物取締法

著しい毒性をもつ物質の製造、使用等の規制
毒物・劇物の製造、販売、使用等の登録・届出、表示義務、MSDS添付
毒物・劇物の廃棄の規制

農薬取締法

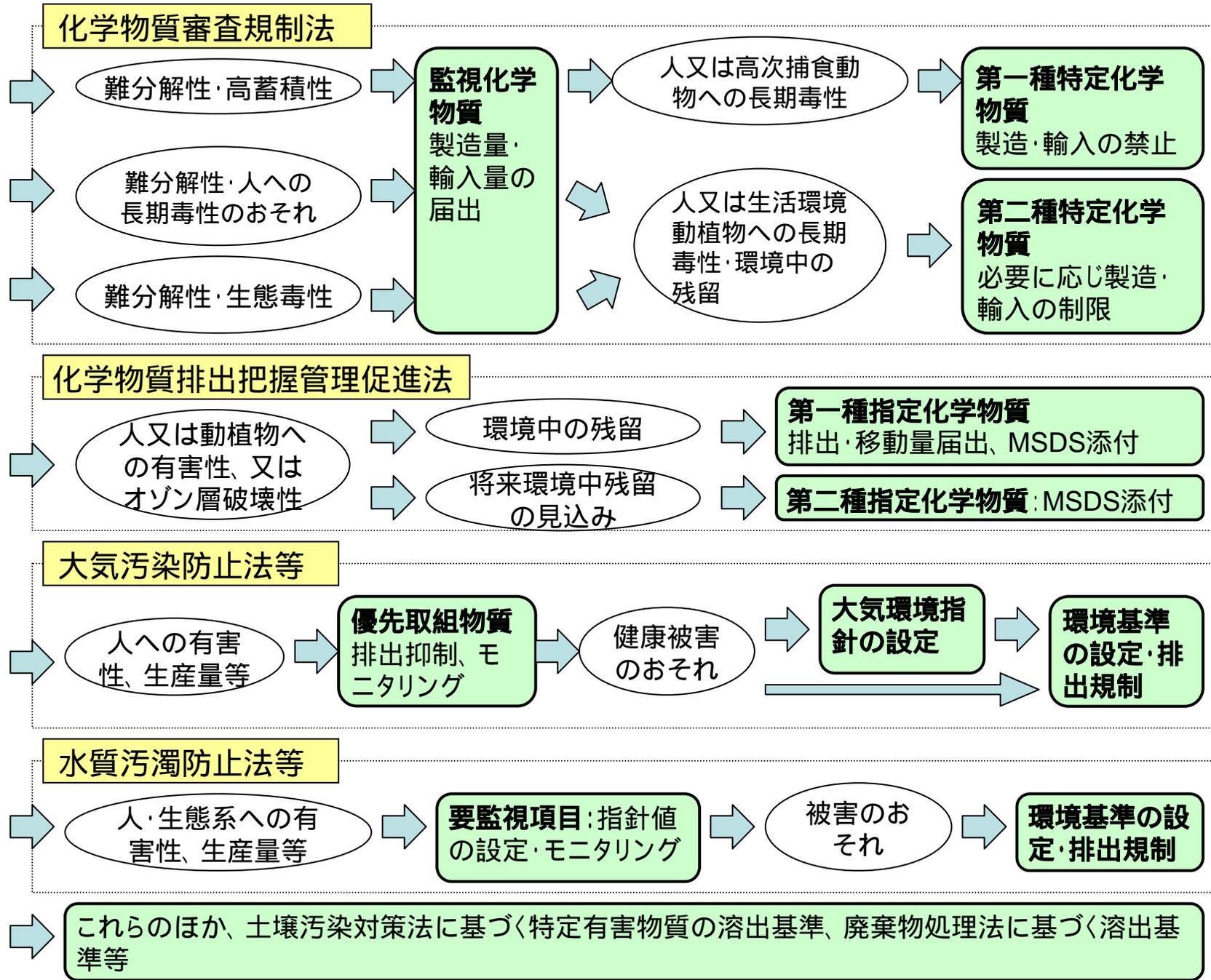
農薬登録
(毒性・残留性の検査、基準に適合しないものは登録保留)

無登録農薬の製造・使用の禁止

表示義務
(使用方法等)

使用規制
(使用基準の遵守、水質汚濁性農薬の指定とその使用の制限)

化学物質



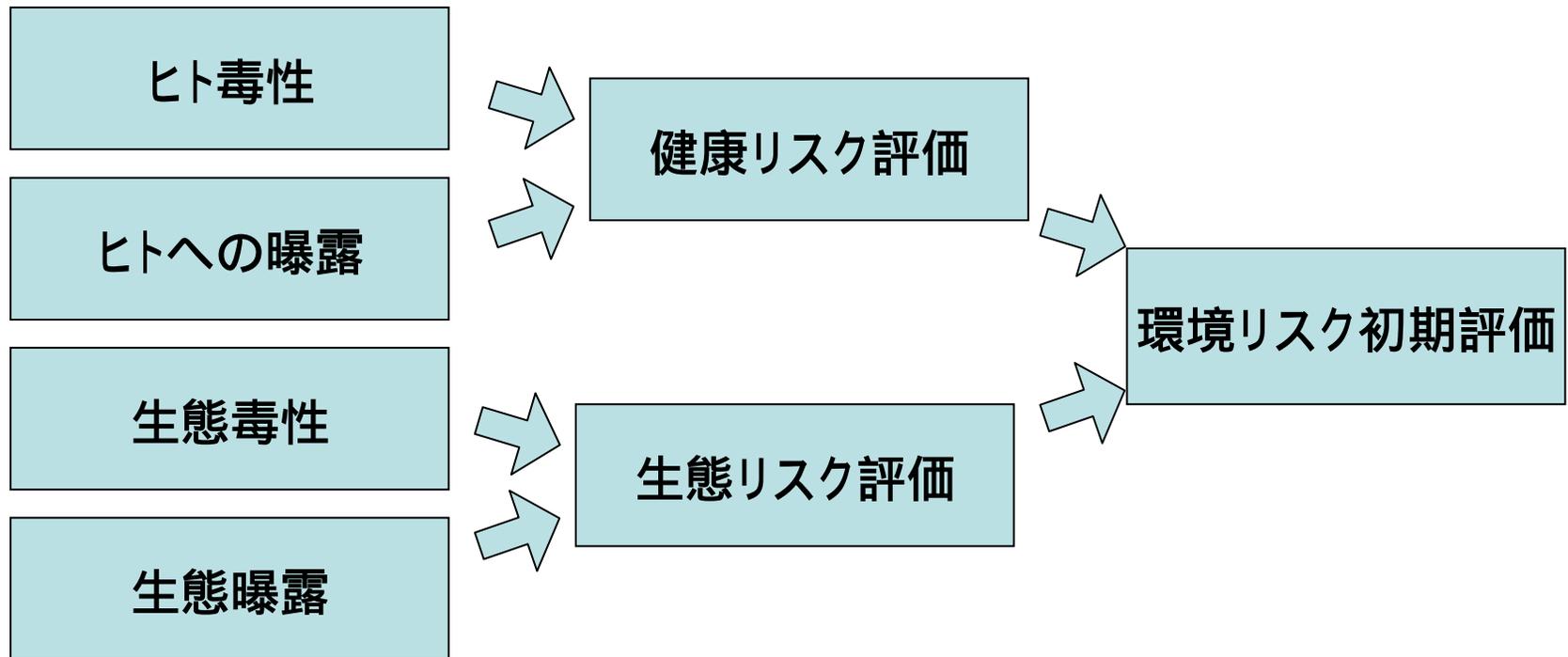
化審法に基づく試験項目

| | 1～10t | 10t以上 |
|--|-------|-------|
| 分解度試験 | | |
| 濃縮度試験 | 1) | 1) |
| 哺乳類28日間反復投与毒性試験 | | 1) |
| 細菌復帰突然変異試験 | | 1) |
| 哺乳類培養細胞染色体異常試験 | | 1) |
| 哺乳類慢性毒性試験、生殖能・後世代影響試験、催奇形性試験、 変異原性試験、がん原性試験、生体内運命試験、薬理学試験 | | 2) |
| 藻類成長阻害試験 | | 1) |
| ミジンコ急性遊泳阻害試験 | | 1) |
| 魚類急性毒性試験 | | 1) |
| 鳥類繁殖試験等 | | 2) |

- 1) 良分解性物質については分解度試験以外の試験結果は不要。
- 2) これらの試験は第一種特定化学物質に指定するための人又は高次捕食動物への長期毒性を判断するためのものであり、通常は不要。

環境リスク初期評価

- 環境省は、1997年以来116物質について環境リスク初期評価を実施。



生態リスクについての判断: 藻類、甲殻類、魚類等への毒性に基づき判断

- 予測環境濃度/予測無影響濃度が0.1未満 → 更なる作業不要
- 0.1以上1未満 → さらなる情報収集が必要
- 1以上 → 詳細な評価の候補

化学物質の内分泌かく乱作用(1)

1998年6月～ 「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」

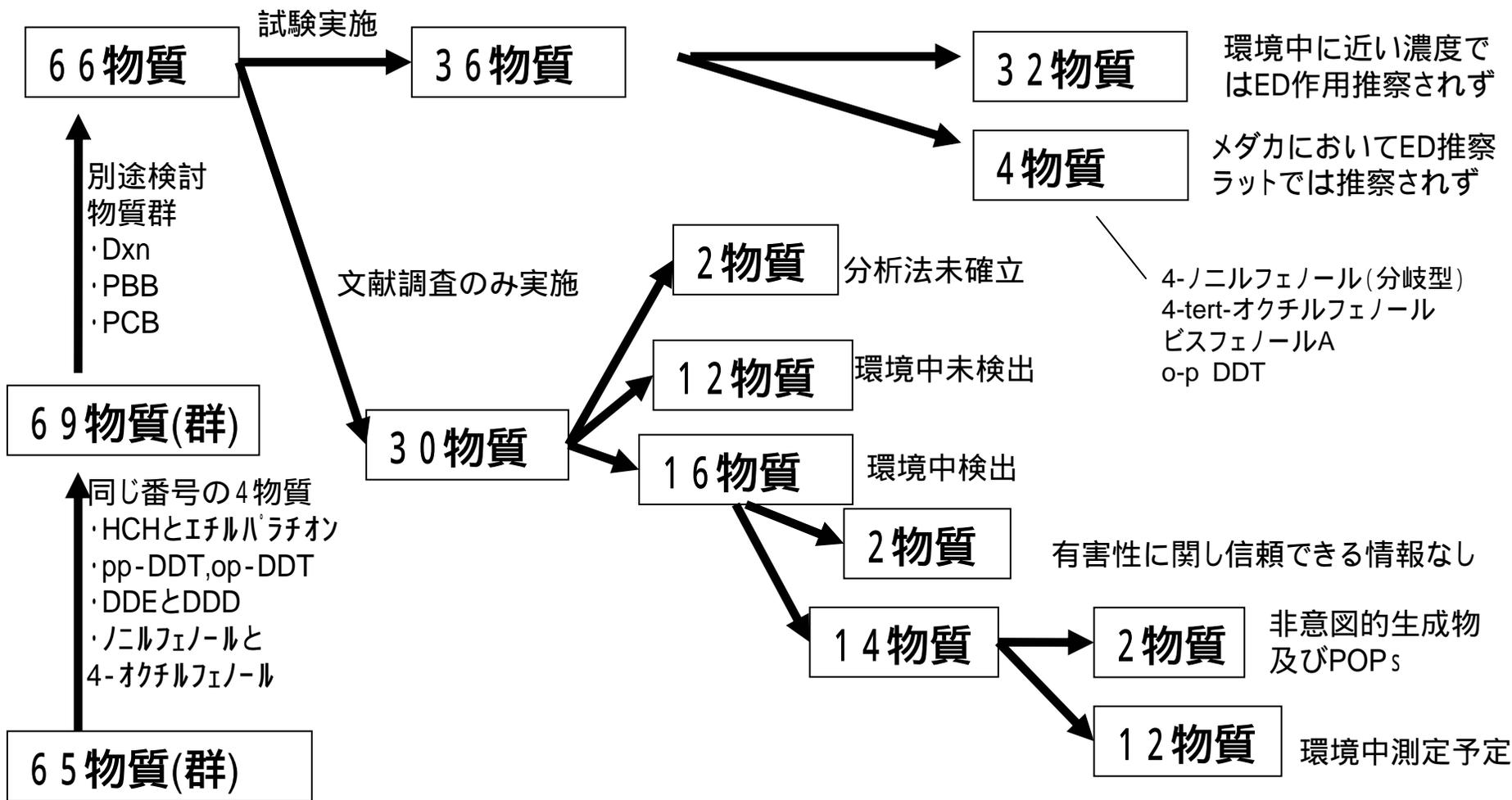
- 「内分泌攪乱作用を有すると疑われる化学物質」65物質をリストアップ
- リスト掲載物質について水質・大気・野生生物における全国一斉調査を開始

2000年11月 リスト掲載物質を対象としてリスク評価のための試験を開始

- 魚類試験(メダカ):
 - ビテロジェニンアッセイ(14～21日間)
 - パーシャルライフサイクル試験(約70日間)
 - フルライフサイクル試験(一世代目約100日、二世代目約70日)
- 哺乳類試験(ラット):
 - 改良一世代試験(約4～5ヶ月)

化学物質の内分泌かく乱作用(2)

SPEED'98において優先的に検討すべき物質とされた65物質の検討状況



2005年4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 -ExTEND 2005-」

基本的な考え方

- 内分泌かく乱作用は、物質の様々な性質の一つ
- 工業化学物質だけでなく、天然物質も対象

今後5年間の活動領域

- 野生生物・生態系の観察
 - 科学的な知識に基づく野生生物の異変の観察
- 曝露評価
 - 製造された化学物質、天然化学物質のモニタリング
- 基盤的研究の推進
 - 野生生物についての科学的知見の収集
 - 個体レベル、細胞・分子レベルのアプローチ
 - 試験法の開発のための基礎的研究
- 影響評価
 - 内分泌かく乱作用の可能性、曝露レベルを考慮して試験物質を選定
- リスク評価・管理・コミュニケーション
 - 影響・曝露に関する情報に基づいて評価・管理を推進
 - 科学的情報の提供、対話の場の提供、環境教育の推進

ExTEND2005の実施体制

化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会

作用・影響評価
検討会

報告



基盤的研究企画評価
検討会

リスクコミュニケーション
推進検討会

野生生物の生物学的
知見検討会

- 魚類実務者会議
- 両生類実務者会議
- 無脊椎動物実務者会議
(試験の実施及び試験法の
開発)

哺乳類試験の実施

鳥類試験に関する情報収
集

国際協力

- 試験法の開発に関するOECDとの協力
 - 魚類21日スクリーニング試験に関するテストガイドラインの作成
 - ミジンコを用いた試験法の開発
 - 魚類培養細胞を用いた試験管内試験法のレビュー
 - 両生類に関する検討への協力
- 日英共同研究
 - 4つの中核プロジェクト（魚類の種特異性、魚類における男性ホルモン作用、両生類試験法の開発、排水中の内分泌かく乱作用の削減）
- 日米共同研究
 - OECDにおける試験法開発のための試験結果の比較
 - 両生類、無脊椎動物等の試験に関する情報交換