

OECDの内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する検討について

1. 目的

OECDでは、化学物質のテストガイドラインプログラムの一環として、OECDの内分泌かく乱化学物質の試験及び評価（Endocrine Disrupter Testing and Assessment: EDTA）に関する検討を、1996年より進めている。ここでは、加盟国への情報提供と活動間の調整、内分泌かく乱化学物質を検出するための新規試験法の開発と既存の試験法の改定、有害性やリスク評価の手法のハーモナイゼーション等が目的として挙げられている。

2. 検討体制

- (1) 内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する検討を進めるため、EDTAタスクフォースが設置され、関係するプロジェクトの運営を総括することとされた。
- (2) この下に次の3つのバリデーション管理グループ（Validation Management Group: VMG）が設置され、試験法のバリデーションを行うとともに、テストガイドライン等の文書のとりまとめも行うこととされた。
 - ・哺乳類試験のためのバリデーション管理グループ（VMG Mammalian）
 - ・生態毒性試験のためのバリデーション管理グループ（VMG Eco）
 - ・非動物試験のためのバリデーション管理グループ（VMG Non-Animal）

3. 試験及び評価に関する手法の開発

- (1) 試験と評価に関する概念的フレームワーク（Conceptual Framework）
 - ① OECDにより、内分泌かく乱作用に関する試験と評価を行うためのフレームワークとして構築された。OECDの試験法開発やバリデーションにどの試験法が適するかを判断できるようにするためのものであったが、2002年のEDTAタスクフォース第6回会合における改定により、内分泌かく乱作用の検出に活用できる種々の手法を載せたツールボックスと言えるものとなった。
 - ② フレームワークは、試験・評価方法の複雑さに対応した5つのレベルで構成されており、脚注が付記されている。種々の試験法をカバーしたツールボックスであるが、評価のためにはここに記載された試験を全て行う必要があるというものではない。
 - ③ 現在公開されているバージョンに対し、その後の試験・評価手法の開発動向が反映された改定試案を、別紙に示す。
- (2) 手法の開発状況
概念的フレームワーク（別紙）に示される試験及び評価に関する手法が、OECD

のEDTAに関する検討の中で開発されている。

- ① 生態毒性分野では、以下の試験法の新規開発及び改良が行われている。
 - ・21日間魚類試験：エストロゲン様活性、アンドロゲン様活性、アロマターゼ阻害のための短期間スクリーニング (TG229)：新規開発
 - ・魚類短期間繁殖アッセイ (TG230)：新規開発
 - ・両生類変態アッセイ (TG231)：新規開発
 - ・改良型ミジンコ繁殖試験 (Enhanced TG211)：改良
- ② このほか、魚類、両生類、無脊椎動物のパーシャルライフ試験やフルライフサイクル試験の検討等が行われている。

4. 最近の動向

- (1) OECDにおいてテストガイドラインプログラムの運営を統括するナショナルコーディネーター作業グループ (Working Group of the National Co-ordinators of the Test Guideline Programme: WNT) との役割の関係を整理するため、EDTAタスクフォースは、内分泌かく乱に関する試験・評価法の検討についてWNTに対して技術的に支援するEDTAアドバイザリーグループ (Advisory Group) に改組されることが2008年に決定した。
- (2) 内分泌かく乱作用に関するOECDの検討を方向付けるため、2009年9月にOECD加盟国の専門家を集め、内分泌かく乱化学物質の試験、評価及び管理に関するEDTAワークショップが開催された。現在その報告書の作成が事務局により進められているが、この中では、今後OECDにおいて検討を進めるべき事項や研究ニーズについての提言がなされる見込みである。

Annex 1. 「内分泌かく乱化学物質の試験及び評価」のための「概念的フレームワーク」(改定試案)

•物理化学的性質 例：分子量、反応性、揮発性、生分解性
 •人及び環境曝露 例：生産量、排出状況、使用パターン
 •有害性 (ハザード) 例：入手可能な毒性的データの

レベル 1
 既存情報に基づく分類及び優先順位付け

レベル 2
 メカニズムデータを提供する *in vitro* アッセイ

•エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、甲状腺ホルモン受容体との結合親和力
 •転写活性化 (化学物質のエストロゲン・アゴニスト活性を検出するための安定遺伝子導入ヒト・エストロゲン受容体 α を用いた転写活性化試験) **TG455***
 •*in vitro*でのアロマターゼ及びステロイド産生
 •芳香族炭化水素受容体の識別と結合
 •定量的構造活性相関

•ハイスループット予備スクリーニング
 •甲状腺機能
 •魚類肝細胞ビテロジェニン (VTG) アッセイ
 •その他 (適宜)

レベル 3
 単独のメカニズム及び影響に関するデータを提供する *in vivo* アッセイ

•子宮肥大アッセイ **TG 440** (エストロゲン様関連) *
 •ハニッシュバガー・アッセイ **TG 441** (アンドロジェン様関連) *
 •受容体結合が介在しないホルモン作用
 •その他 (例：甲状腺)

•魚類ビテロジェニン (VTG) アッセイ (エストロゲン様関連)
 •両生類変態アッセイ **(TG231)***

レベル 4
 複数のメカニズム及び影響に関するデータを提供する *in vivo* アッセイ

•**OECD TG407** (内分泌影響に基づいたエンドポイント、2008年改定)
 •雌性特徴アッセイ
 •無処置成熟雄アッセイ

•魚類生殖腺組織病理学的アッセイ
 •魚類短期間繁殖アッセイ **(TG230) ***
 •**21日間魚類試験**：エストロゲン様活性、アンドロジェン様活性、アロマターゼ阻害のための短期間スクリーニング **(TG229)***
 •魚類性成熟発達試験 (バリデーション中) *

レベル 5
 内分泌及びその他のメカニズムに関する影響のデータを提供する *in vivo* アッセイ

•一世代試験 (改良TG 415)
 •二世代試験 (改良TG 416)
 •繁殖スクリーニング試験 (改良TG 421)
 •28日間/繁殖毒性スクリーニング併合試験 (改良TG422)
 •拡張F1繁殖毒性試験 (開発中)

•魚類、鳥類、両生類、無脊椎動物類のパール・シャル及びフル・ライフサイクルアッセイ (発達及び繁殖)

* WNTで承認されたTG 太字で示したアッセイ：新たに追加されたTG 取消線で示したアッセイ：削除されたアッセイ

「概念的フレームワーク」に関する留意事項：

留意事項1：フレームワークのどの段階から始めることも可能であり、どの段階でとりやめることも可能である。これらは、ハザード評価及びリスク評価のためどのような既存情報を必要とするかによる。

留意事項2：レベル5の環境毒性では、有害影響や個体群に対する潜在的なダメージのメカニズムを示すエンドポイントも含めるべきである。

留意事項3：複数の作用様式をもつモデルが単一のエンドポイントしかもたない複数のアッセイ群をカバーする場合、そのようなモデルによって単一のエンドポイントしかもたないアッセイ群を置き換えることがあり得る。

留意事項4：各化学物質の評価は、「概念的フレームワーク」の各レベルの機能を念頭に置きつつ、入手可能な全情報を考慮して、物質ごとに個別に判断していく形で行う必要がある。

留意事項5：「概念的フレームワーク」が完全に網羅的であるとは現時点では考えるべきではない。レベル3、4及び5では、既に利用可能なアッセイやバリデーション中のアッセイを記載している。後者は暫定的に記載したものであり、開発及びバリデーション終了後に正式に追加されることになる。

留意事項6：レベル5は確定試験のみを含むと考えるべきではない。このレベルに含まれている試験は、一般的なハザード評価及びリスク評価に寄与するものと考えられている。